

26. Februar 2010

## A-Optimalität für den Vergleich mit einer Kontrolle bei Crossover-Designs

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Naturwissenschaften der Technischen Universität Dortmund

Der Fakultät Statistik  
der Technischen Universität Dortmund  
vorgelegt von

**Sabine Mersmann**

DISSERTATION

**Gutachter:**

Prof. Dr. Joachim Kunert  
Prof. Dr. Claus Weihs

**Tag der Disputation:**

2. Juli 2010



# Danksagung

Bei der Einreichung dieser Arbeit an der Fakultät Statistik war ich zunächst der Meinung den aufwendigsten Teil der Dissertation hinter mich gebracht zu haben: Das Schreiben der Arbeit.

Was ich dabei nicht berücksichtigt hatte war die Tatsache, dass zu einer fertigen Doktorarbeit auch eine Danksagung gehört. Bei dem Versuch all jene Menschen, die einem während der Promotionszeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden, Unterstützung geboten und Launen ertragen haben, in logisch sinnvoller Art und Weise so zusammenzustellen, dass sich am Ende niemand benachteiligt oder vergessen fühlt, ist sicherlich schon der ein oder andere vor mir gescheitert. Denn seien wir mal ehrlich: irgendjemand hat immer das Gefühl, vergessen worden zu sein.

Um dem entgegenzuwirken mag manch einer versucht sein, möglichst viele Personen in seine Dankesrede mit einzuschliessen. Dabei entgeht dem Dankenden jedoch häufig ein entscheidender Punkt: Die Menge derer, die sich vergessen fühlt wird nie wirklich kleiner, sondern wächst im Gegenteil mit der Anzahl Personen, die in einer Danksagung genannt werden. Bedanke ich mich beispielsweise bei meinem Bäcker dafür, dass er mir mit seinen Brötchen jeden Morgen das frühe Aufstehen erleichtert hat, so werden sich mein Metzger und mein Gemüsehändler benachteiligt fühlen, denn schließlich haben sie jeden Tag ihren Beitrag zu meinem Mittagessen geleistet.

Das Problem einer optimalen Auswahl an Personen, die in einer Danksagung genannt werden sollten stellt sich also als weit schwieriger heraus als es dem ahnungslosen Betrachter zunächst erscheint. Bevor ich demnach mit dem Schreiben meiner Danksagung beginnen kann, sollte ich mir zunächst Gedanken über die für mich optimale Strategie bei der Auflistung der zu bedankenden Personen machen!

Wir bezeichnen dazu mit  $\mathcal{A}$  die Menge aller Personen, die in meiner Danksagung erwähnt werden. Weiter bezeichne  $\mathcal{B}$  die Menge aller Personen, die nicht genannt werden und sich dadurch benachteiligt oder vergessen fühlen. Wie anhand des obigen Beispiels deutlich wird, ist diese Menge  $\mathcal{B}$  stets abhängig von der Art und Anzahl Personen in  $\mathcal{A}$ , sollte also streng genommen mit  $\mathcal{B}_{\mathcal{A}}$  bezeichnet werden, um eben diese Abhängigkeit deutlich zu machen. Aus entscheidungstheoretischer Sicht liefert mir jede Person  $x \in \mathcal{B}_{\mathcal{A}}$  einen Verlust  $V(x)$ . Der Einfachheit halber nehme ich hier an, dass dieser Verlust für jedes  $x \in \mathcal{B}_{\mathcal{A}}$  gleich ist, also  $V(x) =: V$ . Gehen wir weiter davon aus, dass ich durch eine zusätzlich in die Danksagung mit aufgenommene Person keinen Verlust erleide und befinden sich insgesamt  $N_1$

Personen in  $\mathcal{B}_A$ , so ergibt sich mein Gesamtverlust  $V_G$  gerade zu  $V_G = N_1 V$ . Um meinen Verlust zu minimieren muss ich also  $N_1$ , die Anzahl sich vergessen fühlender Personen, minimieren.

So weit so gut, dieses Ergebnis ist unter den getroffenen Annahmen wenig überraschend. Wie aber beeinflusst nun die Abhängigkeit zwischen  $\mathcal{B}_A$  und  $\mathcal{A}$  meine optimale Strategie? Ausführliche Gedankenexperimente meinerseits belegen, dass die Anzahl Personen in  $\mathcal{B}_A$  mit jeder zusätzlichen Person in  $\mathcal{A}$  im Mittel um zwei Personen ansteigt. (Der bedankte Bäcker führt zu zwei sich vernachlässigt fühlenden Personen: dem Gemüsehändler und dem Metzger.) Besteht  $\mathcal{A}$  also aus  $N_2$  Personen, so ist  $N_1 = 2N_2$  die Anzahl der Personen in  $\mathcal{B}_A$ .<sup>1</sup>

Damit folgt für den von einer Danksagung mit  $N_2$  Personen erzeugten Verlust  $V_G$ , dass  $V_G = 2N_2 V$ . Dieser Term wird offensichtlich durch  $N_2 = 0$  minimiert. Mein Verlust wird also minimiert, wenn die Anzahl der in meiner Danksagung genannten Personen gleich Null ist, womit meine Danksagung an dieser Stelle abgeschlossen ist.

---

<sup>1</sup>Offensichtlich ist diese Beziehung nur so lange gültig, wie  $N_2 \leq 1/3U$ , wobei  $U$  die Anzahl Personen in der Weltbevölkerung bezeichnet. Aus offensichtlichen Gründen vernachlässigen wir in dieser Ausarbeitung jedoch den Fall  $N_2 > 1/3U$ .

Für Wilma und Heinz Gunkler



“To call in the statistician after the experiment is done may be no more than asking him to perform a postmortem examination: he may be able to say what the experiment died of.”

R. A. Fisher





# 1. Einleitung

Die konkrete und detaillierte Planung von Experimenten zur effizienten Datengewinnung nimmt eine zentrale Rolle innerhalb der modernen Statistik ein. Durch die Verwendung effizienter Versuchspläne lassen sich Kosten- und Zeitaufwand eines Experiments bei gleichzeitiger Steigerung der Datenqualität verringern. Seit Jahrzehnten werden immer neue Erkenntnisse über die Optimalität einzelner Designs oder ganzer Klassen von Designs für unterschiedliche Experimentsituationen veröffentlicht. Die Inhalte der Publikationen reichen dabei von der Definition geeigneter Optimalitätskriterien und dazu äquivalenter Bedingungen (vgl. z.B. KIEFER, 1975), über die Bestimmung optimaler Pläne für verschiedene Modelle und unter unterschiedlichen Optimalitätskriterien (vgl. z.B. AZAIS und DRUILHET, 1997) bis hin zu Robustheitsuntersuchungen für häufig verwendete Designs (siehe z.B. KERR und CHURCHILL, 2001). Ein großer Teil der Arbeiten beschäftigt sich mit der Planung von Experimenten für lineare Blockmodelle, wie beispielsweise CONSTANTINE (1981) oder KUNERT (1983). Ist in einem einfachen Blockmodell der optimale Versuchsaufbau noch intuitiv und seine Optimalität abhängig vom unterstellten Kriterium vergleichsweise einfach nachzuweisen, so gestaltet sich die Konstruktion effizienter Designs für komplexere Modelle zunehmend schwieriger. Die Bestimmung eines optimalen Designs für Blockmodelle stellt aus mathematischer Sicht ein diskretes Optimierungsproblem dar: Kleine Änderungen am Design führen zu nicht-stetigen Änderungen im Wert der standardmäßig verwendeten Optimalitätskriterien und erschweren so die analytische Optimierung.

Nicht zuletzt aus diesem Grund und begünstigt durch die vergleichsweise enorme Rechenleistung heutiger Computer, hat die Bestimmung guter Designs für spezielle Probleme durch numerische Verfahren in den letzten Jahren enorm an Bedeutung gewonnen. Unter anderem nutzen DETTE und NEUGEBAUER (1997) numerische Verfahren zur Bestimmung effizienter Designs für nicht-lineare Modelle als Alternative zur analytischen Bestimmung. Der große Vorteil numerischer Optimierung besteht im Wesentlichen in der meist kurzen Zeit, die für die Bestimmung eines konkreten, guten Designs benötigt wird. Gerade für komplexe Modelle, die sich nicht einer Standardkategorie zuordnen lassen, steht die langwierige analytische Bestimmung des optimalen Designs häufig in keinem Verhältnis zu dem Nutzen,

## 1. Einleitung

den dieses Design für praktisch relevante Fälle liefert. Ein großer Nachteil der numerischen Bestimmung ist jedoch, dass sie keine allgemeingültige Lösung liefert. Werden einzelne Parameter, wie der Umfang des Experiments oder die Anzahl zu vergleichender Behandlungen verändert, so muss das optimale Design neu ermittelt werden. Zudem stehen nach der numerischen Berechnung meist keinerlei Vergleichswerte zur Verfügung, mit denen sich die tatsächliche Effizienz des Designs abschätzen ließe.

Aus diesen Gründen ist die analytische Bestimmung effizienter und optimaler Versuchspläne noch immer ein stark beforschtes Gebiet. Dabei liegt der Fokus nicht nur auf der Bestimmung allgemein gültiger Designkonzepte für spezielle Modelle, sondern auch auf der Entwicklung neuer Methoden zur Bestimmung optimaler und effizienter Designs. KUSHNER (1997) stellte erstmals einen Ansatz vor, bei dem das diskrete Optimierungsproblem der Ermittlung optimaler Designs auf geschickte Art und Weise in ein stetiges, konvexes Minimierungsproblem überführt wird. Dieses Verfahren wurde seitdem mehrfach bei verschiedenen Modellen erfolgreich zur analytischen Bestimmung optimaler und effizienter Designs verwendet, siehe z.B. KUNERT und MARTIN (2000) oder KUNERT et al. (2008). BAILEY und KUNERT (2006) erweiterten die Kushner-Methode zur Herleitung optimaler Crossover-Designs mit Carryover-Effekten, bei denen die Carryover-Effekte als proportional zu den direkten Effekten angenommen werden. Die Übertragung des Kushner-Ansatzes für dieses Modell gelingt dabei allerdings nur teilweise. Die bei BAILEY und KUNERT (2006) betrachteten Funktionen sind zwar stetig, nicht aber konvex, weshalb die Bestimmung des optimalen Designs nur in den dort untersuchten Spezialfällen reibungslos verläuft. In einigen anderen Fällen wäre die Ermittlung des optimalen Designs durch die nicht gegebene Konvexität dieser Funktionen nicht ohne Weiteres gelungen. Ohnehin kann es bei der Bearbeitung eines nicht-konvexen Minimierungsproblems zu großen Schwierigkeiten kommen. Es liegt daher die Vermutung nahe, dass mit Optimierungsproblemen dieser Art eine Grenze für die Anwendbarkeit des Kushner-Ansatzes erreicht ist.

In dieser Arbeit überprüfen wir die Übertragbarkeit des Kushner-Ansatzes auf komplexe Modelle am Beispiel eines Crossover-Modells mit Carryover-Effekten für den Vergleich mit einer Kontrolle. Crossover-Designs werden meist für den Vergleich mehrere Behandlungen in Studien verwendet. Hierbei erhält jedes Untersuchungsobjekt – häufig Patienten oder Testpersonen – eine Sequenz von Behandlungen mit einer festgelegten Anzahl an Perioden zugeordnet. Die an einer Testperson getätigten Beobachtungen werden bei der Modellierung zu Blöcken zusammengefasst. Solche Crossover-Modelle finden häufig in klinischen Studien (z.B. SASTRY et al., 2004, ARRUDA-OLSON et al., 2002) oder bei Sensorikexperimenten in der Lebensmittelindustrie (KUNERT und SAILER, 2006) Anwendung.

Häufig treten dabei sogenannte Carryover-Effekte, Nachwirkungseffekte einer Behandlung auf die nachfolgende Beobachtung, auf (z.B. WILLAN und PATER, 1986). Sowohl für einfache Crossover-Modelle als auch für solche mit Berücksichtigung eines Carryover-Effekts gibt es bereits zahlreiche Arbeiten zur Optimalität und Effizienz spezieller Designs, wenn alle untersuchten Behandlungen für den Anwender von gleicher Bedeutung sind, siehe z.B. LASKA et al. (1983), HEDAYAT und ZHAO (1990) oder MATTHEWS (1987). Gerade in klinischen Studien wird aber oft eine sogenannte Kontrollbehandlung – meist ein Placebo oder eine Standardbehandlung – verwendet, mit der alle übrigen Behandlungen verglichen werden sollen. Da in solchen Fällen offensichtlich nicht mehr alle Behandlungen von gleicher Bedeutung sind, besteht die Notwendigkeit der Anpassung des verwendeten Optimalitätskriteriums und – daraus resultierend – des verwendeten Designs auf die gegebene Experimentsituation. Zwar gibt es bereits einige Arbeiten zu optimalen Designs für den Vergleich mit einer Kontrolle im klassischen Crossover-Modell, vgl z.B. MAJUMDAR und NOTZ (1983), HEDAYAT und MAJUMDAR (1984) oder HEDAYAT et al. (1984), jedoch sind bisher nur wenige Ergebnisse für den Vergleich mit einer Kontrolle in Crossover-Modellen mit Carryover-Effekten bekannt. In einer der wohl bedeutendsten Arbeiten auf diesem Gebiet bestimmen HEDAYAT und YANG (2005) optimale Designs innerhalb einer Subklasse zulässiger Versuchspläne. Leider lassen sich die bewiesenen Aussagen nicht auf die Optimalität der Designs ohne Einschränkung der Zulässigkeit verallgemeinern.

Die von KUSHNER (1997) beschriebene Methode stellt eine erfolgversprechende Herangehensweise für die Bearbeitung dieses Problems dar. Sie wurde bereits für die Bestimmung optimaler Designs sowohl für Crossover-Modelle mit Nachbareffekten (siehe z.B. KUNERT und MARTIN, 2000), als auch bei Designproblemen für den Vergleich mit einer Kontrolle verwendet, siehe dazu KUNERT et al. (2009). Eine Zusammenführung beider Ansätze zur Bestimmung optimaler Designs im Modell mit Carryover-Effekten für den Vergleich mit einer Kontrolle erscheint daher als naheliegender Schritt. Es zeigt sich jedoch, dass die tatsächliche Bestimmung optimaler Designs mit Hilfe der Kushner-Methode nur in einigen wenigen Spezialfällen möglich ist. Im Allgemeinen erhalten wir für die hier untersuchte Modellklasse lediglich Schranken für ein von uns betrachtetes Optimalitätskriterium, die jedoch eine gute Abschätzung der Effizienz gegebener Versuchspläne ermöglichen.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt auf der Übertragung der von Kushner beschriebenen Methode auf ein Crossover-Modell mit Carryover-Effekten für den Vergleich mit einer Kontrolle. Wir liefern dazu in Abschnitt 2 zunächst eine Motivation für die von uns untersuchten Crossover-Modelle und führen das  $A_{tc}$ -Kriterium – ein Optimalitätskriterium für den Vergleich mehrerer Behandlungen mit einer Kontrolle – ein. Ferner fassen wir wichtige technische Resultate zur mathematischen

## 1. Einleitung

Vereinfachung der späteren Rechnungen zusammen. In Abschnitt 3 formulieren wir einige größtenteils bekannte Resultate zur Bestimmung einer globalen Schranke für das  $A_{tc}$ -Kriterium und übertragen die Kernidee des Kushner-Ansatzes auf das vorliegende Modell. Diesen Ansatz verwenden wir in Abschnitt 4 zuerst für die Bestimmung einer globalen Schranke für das  $A_{tc}$ -Kriterium bei Designs mit drei Perioden und beurteilen deren Qualität hinsichtlich der Bestimmung einer minimalen Effizienz gegebener Designs. Ferner übertragen wir diese Überlegungen in Abschnitt 5 auf den Fall allgemeiner Periodenanzahl  $p \geq 4$ . Aufgrund der sich bei den Berechnungen ergebenden Probleme werden in diesem Abschnitt zudem einige alternative Vorgehensweisen für die Lösung des Minimierungsproblems diskutiert. In Abschnitt 6 betrachten wir letztlich eine zirkuläre Version des Crossover-Modells mit Carryover-Effekten und zeigen, dass die Kushner-Methode trotz einiger Probleme auch bei dieser vereinfachten Modell-Variante gute Resultate liefert. In Abschnitt 7 folgt eine kurze Zusammenfassung der gewonnenen Erkenntnisse, sowie eine Diskussion der aufgetretenen Probleme.

Für die Erstellung der in dieser Arbeit genutzten Abbildungen wurde das Software-Paket R (R DEVELOPMENT CORE TEAM, 2009) verwendet. Ein Teil der in der Arbeit angegebenen Rechnungen wurde mit der Hilfe der Software Mathematica (WOLFRAM RESEARCH, 2005) durchgeführt.

## 2. Grundlagen

### 2.1. Ein Crossover-Modell mit Carryover-Effekten

In vielen Bereichen der Statistik, in denen geplante Experimente zum Vergleich mehrerer Produkte – sogenannter *Behandlungen* – durchgeführt werden, fasst man die Versuchseinheiten, an denen Beobachtungen gemacht werden, zu *Blöcken* zusammen. Meist spricht man in einem solchen Fall von einem *Crossover-Design*. Die Verwendung dieses Begriffs ist dabei allerdings nicht einheitlich geregelt. Häufig wird auch von *Repeated Measurements Designs* gesprochen (siehe HEDAYAT und ZHAO, 1990). Das Zusammenfassen von Untersuchungseinheiten zu Blöcken erweist sich besonders dann als sinnvoll, wenn davon auszugehen ist, dass die Versuchseinheiten innerhalb eines Blockes homogen sind, zwischen den Blöcken jedoch Heterogenität herrscht. Als Beispiele für Bereiche, in denen sich die Anwendung von Crossover-Designs bewährt hat, sind vor allem klinische Studien, Sensorikexperimente und landwirtschaftliche Untersuchungen zu nennen, siehe z.B. ARRUDA-OLSON et al. (2002), SASTRY et al. (2004) oder KUNERT und SAILER (2006).

In klinischen Studien wie auch bei Sensorikexperimenten werden Versuchspersonen häufig nacheinander mit mehreren Medikamenten behandelt bzw. erhalten nacheinander verschiedene Proben zur Verkostung gereicht. Da die Wirkung zweier Medikamente bzw. die Bewertung zweier Produkte bei einer Person homogen, die Resultate bei zwei unterschiedlichen Personen jedoch möglicherweise sehr heterogen sein können, dienen in solchen Situationen die Probanden selbst als Blöcke. In landwirtschaftlichen Experimenten dagegen wird häufig die Wirkung verschiedener Behandlungen – z.B. mehrerer Pestizide – auf den Ernteertrag von Pflanzen untersucht. Dabei teilt man ein oder mehrere Versuchsfelder in Parzellen auf, die anschließend mit den unterschiedlichen Mitteln behandelt werden. Durch das mögliche Auftreten von Unterschieden in der Bodenqualität der bestellten Felder oder anderer stark variierender äußerer Gegebenheiten zeigt sich auch in diesen Experimenten die Notwendigkeit, Parzellen mit ähnlichen Grundvoraussetzungen zu homogenen Blöcken zusammenzufassen.

## 2. Grundlagen

In den oben genannten Situationen wird wie in vielen anderen Fällen bei denen sich die Bildung von  $b$  homogenen Blöcken mit jeweils  $p$  Perioden als sinnvoll erweist, die Beobachtung  $y_{ij}$ ,  $1 \leq i \leq b$ ,  $1 \leq j \leq p$ , die Beobachtung in der  $j$ -ten Periode von Block  $i$  bei Verwendung einer Behandlung  $l$  modelliert durch

$$y_{ij} = \mu + \tau_l + \beta_i + \epsilon_{ij}, \quad (2.1)$$

wobei  $\mu$  ein allgemeines Mittel ist und  $\tau_l$  den Effekt von Behandlung  $l$  sowie  $\beta_i$  den festen Effekt des Blockes  $i$  bezeichnet. Die Fehler  $\epsilon_{ij}$  werden im allgemeinen Fall als unkorreliert und  $N(0, \sigma^2)$ -verteilt angenommen. In der Literatur werden oft auch Modelle mit zufälligen Blockeffekten (vgl. ATKINS und CHENG, 1999) oder korrelierten Fehlern (vgl. KUNERT et al., 2008) untersucht. Eine solche Modellierung erschwert die Optimalitätsuntersuchungen jedoch zusätzlich, weshalb wir uns in dieser Arbeit auf den einfachsten Fall der festen Blockeffekte und unkorrelierten Fehler beschränken.

In vielen Situationen ist innerhalb eines Blockes eine gewisse räumliche oder zeitliche Ordnung der Beobachtungen möglich. In klinischen Studien werden beispielsweise Medikamente nacheinander verabreicht (zeitliche Ordnung) oder an zwei verschiedenen Körperstellen aufgetragen (räumliche Ordnung). Bei Sensorikexperimenten hat man eine klare zeitliche Ordnung, sobald zu bewertende Proben nacheinander zur Verkostung gereicht werden. Auch bei landwirtschaftlichen Experimenten kann eine räumliche Ordnung der Parzellen innerhalb eines Blockes vorliegen, wenn diese z.B. immer in der gleichen Art in Nord-Süd-Ausrichtung angelegt sind. Vor allem bei klinischen Studien und Sensorikexperimenten liegt es demnach nahe, einen zusätzlichen Effekt in die Modellierung mit aufzunehmen, welcher die (räumliche bzw. zeitliche) Lage der Versuchseinheit innerhalb des Blockes beschreibt. Dadurch wird der Möglichkeit Rechnung getragen, dass z.B. die Bewertung eines Produkts mit davon abhängen kann, ob es zu Beginn oder am Ende der Verkostung gereicht wurde. Unter Verwendung eines solchen *Periodeneffekts* erhalten wir eine erweiterte Modellierung für  $y_{ij}$  aus Modell (2.1):

$$y_{ij} = \mu + \tau_l + \beta_i + \rho_j + \epsilon_{ij}, \quad (2.2)$$

wobei  $\rho_j$  den festen Effekt der  $j$ -ten Periode bezeichnet.

Die Berücksichtigung möglicher anderer Effekte, welche einen Einfluss auf die Beobachtungen haben können, ist bei der weiteren Modellierung von großer Bedeutung. Vor allem bei einer zeitlich beeinflussten Anordnung der Perioden innerhalb eines Blockes ist vom Auftreten sogenannter *Nachwirkungseffekte* (*Carryover-Effekte*) auszugehen. Diese sind dadurch motiviert, dass z.B. die Bewertung eines

## 2.1. Ein Crossover-Modell mit Carryover-Effekten

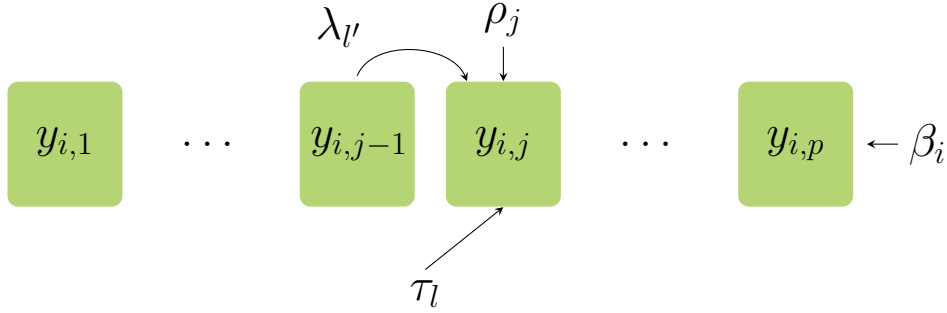


Abb. 2.1.: Illustration des Crossover-Modells mit Carryover-Effekten: Auf die Beobachtung in der  $j$ -ten Periode von Block  $i$  wirken Blockeffekt ( $\beta_i$ ) und Periodeneffekt ( $\rho_j$ ), sowie der direkte Effekt der Behandlung  $l$  ( $\tau_l$ ) und der Carryover-Effekt der Behandlung  $l'$  ( $\lambda_{l'}$ ).

Produkts durch den intensiven Geschmack eines zuvor verkosteten Produkts verfälscht werden kann. Hierbei ist natürlich davon auszugehen, dass Art und Grad dieser Verfälschung auch von dem zuvor verkosteten Produkt abhängen können, d.h. nicht unbedingt für alle Proben gleich sind. Zwar werden vor allem in klinischen Studien zwischen der Anwendung verschiedener Behandlungen an einem Patienten sogenannte *Wash-Out* Perioden eingefügt, um den verfälschenden Einfluss von Carryover-Effekten möglichst gering zu halten. Da viele Wirkstoffe allerdings noch lange nach einer Behandlung im Patienten nachweisbar sind, kann die Existenz eines Carryover-Effekts häufig nicht völlig ausgeschlossen werden. Dementsprechend ist es bei solchen Experimenten sinnvoll, den Nachwirkungseffekt einer Behandlung auf den Beobachtungswert in der nachfolgenden Periode in das Modell mit aufzunehmen. Dies geschieht in Modell (2.2) durch die Einführung eines Carryover-Effekts. Das resultierende Modell ist ein klassisches *Crossover-Modell* mit zusätzlichem Carryover-Effekt:

$$y_{ij} = \mu + \tau_l + \lambda_{l'} + \beta_i + \rho_j + \epsilon_{ij}. \quad (2.3)$$

Hierbei bezeichnet  $\lambda_{l'}$  den Carryover-Effekt von Behandlung  $l'$  auf die Beobachtung  $y_{ij}$ , falls Behandlung  $l'$  in Block  $i$  und in Periode  $(j - 1)$ ,  $2 \leq j \leq p$  aufgetragen wurde. Der Aufbau von Modell (2.3) ist in Abbildung 2.1 anhand eines einzelnen Blocks veranschaulicht. Für  $p = 1$  ist  $\lambda_{l'}$  in diesem Modell gleich Null, da auf die erste Periode kein Carryover-Effekt wirkt. Abhängig von der vorliegenden Experimentalsituation kann sich auch die Modellierung von Nachwirkungseffekten höherer Ordnung als sinnvoll erweisen. Meist sind solche Effekte jedoch sehr gering und werden daher in der Praxis selten berücksichtigt.

### 2.2. Ein zirkuläres Crossover-Modell

Bei der in Abschnitt 2.1 aufgeführten Form der Modellierung gehen wir im Allgemeinen davon aus, dass die erste Periode in einem Block keine vorhergehende und die letzte Periode keine nachfolgende Periode besitzen. Dies führt insbesondere dazu, dass auf die erste Periode jedes Blockes kein Nachwirkungseffekt wirkt. Eine Ausnahme stellen hier sogenannte *zirkuläre Modelle* dar. Hierbei wird – meist künstlich – eine zusätzliche *Randperiode* zu Beginn jedes Blockes eingeführt. Im Experiment erhält diese die gleiche Behandlung wie die letzte reguläre Periode des Blockes. Dadurch wird sicher gestellt, dass der Carryover-Effekt der Behandlung auf der letzten Periode auf die Beobachtung in der ersten Periode wirkt. Die Modellierung einer Beobachtung auf der  $j$ -ten Periode des  $i$ -ten Blockes erfolgt dabei wie in Modell (2.3), jedoch unter Berücksichtigung des hier existierenden Nachwirkungseffektes auf die erste Periode. Für einen ausführlichen Überblick über Designs für zirkuläre Modelle sei an dieser Stelle auf AZAIS (1987) verwiesen.

In dieser Arbeit gehen wir bei der Bestimmung optimaler Designs für den Spezialfall des zirkulären Modells genauso vor wie im Fall des klassischen Crossover-Modells. Durch die ringförmige Struktur eines zirkulären Modells wird die endgültige Berechnung allerdings deutlich vereinfacht, weshalb wir diese Art Designs am Ende der Arbeit in Abschnitt 6 gesondert behandeln. Alle in den folgenden Abschnitten aufgeführten Begriffe und Zusammenhänge sind daher zunächst – sofern nicht explizit auf Gegenteiliges hingewiesen wird – für das klassische Crossover-Modell formuliert.

### 2.3. Ein Optimalitätskriterium für den Vergleich von mehreren Testbehandlungen mit einer Kontrolle

Allgemein formuliert ist das Ziel der Versuchsplanung die Bestimmung eines effizienten Versuchsaufbaus für eine gegebene Experimentsituation. Wie dieser optimale Versuchsaufbau aussieht, hängt dabei stark von der Art des Experiments und der daraus resultierenden späteren Modellierung der erzeugten Daten, sowie dem konkreten Ziel des Experiments ab. Ein *Versuchsplan (Design)* für ein Crossover-Modell mit  $b$  Blöcken der Länge  $p$  ist eine Abbildung  $d: \{1, \dots, b\} \times \{1, \dots, p\} \rightarrow T$ , wobei  $T$  die Menge aller möglichen Behandlungen bezeichnet, die in dem Experi-



### 2.3. Ein Optimalitätskriterium für den Vergleich mit einer Kontrolle

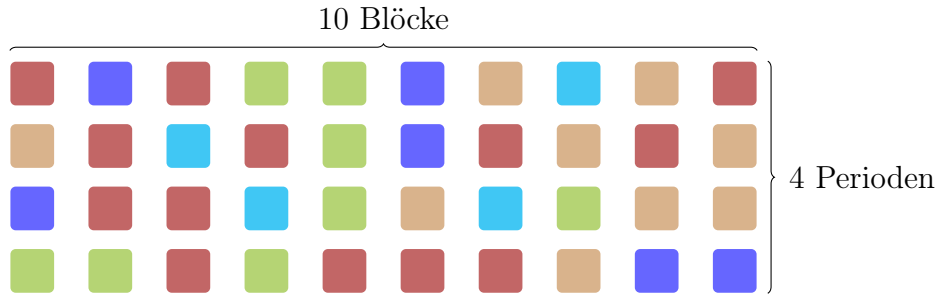


Abb. 2.2.: Beispiel für einen Versuchsaufbau bei 10 Blöcken à 4 Perioden. Jede einzelne Spalte steht hierbei für einen Block. Der Versuchsplan  $d$  verteilt die 5 verschiedenen Behandlungen (hier durch die Farben rot, blau, grün, cyan und ocker repräsentiert) nach einem vorgegebenem Schema auf die 40 Versuchseinheiten.

ment untersucht werden sollen. Ein konkretes Design liefert eine Vorschrift dafür, welche der in  $T$  enthaltenen Behandlungen auf welche der  $b \times p$  verschiedenen Versuchseinheiten zur Anwendung kommt. Unter Verwendung eines Versuchsplans  $d$  lässt sich Modell (2.3) aus Abschnitt 2.1 wie folgt schreiben:

$$y_{ij} = \mu + \tau_{d(i,j)} + \lambda_{d(i,j-1)} + \beta_i + \rho_j + \epsilon_{ij}, \quad (2.4)$$

mit  $\lambda_{d(i,0)} = 0$ ,  $1 \leq i \leq b$ . In Abbildung 2.2 ist beispielhaft für eine Versuchssituation mit  $b = 10$  Blöcken à  $p = 4$  Perioden eine mögliche Aufteilung von  $t = 5$  Behandlungen illustriert.

Das konkrete Ziel des Experiments kann einen starken Einfluss auf die Wahl eines geeigneten Versuchsplans haben. Eine der häufigsten Situationen ist die, dass der Anwender an allen in  $T$  enthaltenen Behandlungen im gleichen Maße interessiert ist, man also alle Behandlungskontraste  $\tau_i - \tau_j$  für  $i \neq j$  möglichst gut schätzen möchte. Gerade im medizinischen Bereich werden jedoch häufig sogenannte *Kontrollbehandlungen*, wie z.B. ein Standardmedikament oder ein Placebo in einer Studie verwendet, mit denen neu entwickelte Medikamente oder verschiedene Dosen eines neuen Medikaments, den sogenannten Testbehandlungen, verglichen werden sollen. In dieser Situation ist der Anwender ausschließlich an einer effizienten Schätzung der Behandlungs-Kontroll Kontraste  $\tau_{\text{Kontrolle}} - \tau_i$ ,  $i \neq \text{Kontrolle}$  interessiert.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit ist die Übertragung der Kushner-Methode (KUSHNER, 1997) auf Modell (2.4) für den Vergleich mehrerer Testbehandlungen mit

## 2. Grundlagen

einer Kontrollbehandlung bei Verwendung der einfachen Kleinste-Quadrate Schätzung. Das Ziel ist dabei die Bestimmung optimaler Versuchspläne oder adäquater Schranken für die Beurteilung der Effizienz eines Designs. Gegeben seien dazu  $b \times p$  Versuchseinheiten in  $b$  Blöcken der Länge  $p$ ,  $t$  Testbehandlungen, die der Vereinfachung halber mit den Zahlen 1 bis  $t$  durchnummeriert werden, und eine Kontrollbehandlung, die im Folgenden stets mit 0 bezeichnet wird. In den in dieser Arbeit aufgeführten Abbildungen verwenden wir darüber hinaus meist verschiedene Farben zur Darstellung von Behandlungen, um die Struktur eines Designs optisch klar erkennbar zu machen. Insgesamt definieren mit

$$\Omega_{t+1,b,p} = \{d: \{1, \dots, b\} \times \{1, \dots, p\} \rightarrow \{0, 1, \dots, t\}\},$$

die Menge aller Designs für Modell (2.4). Zur Vereinfachungen der Notation sei  $d$  im Folgenden stets ein Design aus  $\Omega_{t+1,b,p}$ , sofern nichts anderes angegeben wird. Unser Ziel ist es nun, einen geeigneten Versuchsplan zu bestimmen, mit dem die Schätzung der Behandlungs-Kontroll Kontraste effizient möglich ist. Für die Definition des Begriffes *Effizienz* gibt es dabei verschiedene Möglichkeiten. Je nach Ziel des Experiments können unterschiedliche Ansätze sinnvoll sein. Ein häufig verwendetes Beurteilungskriterium ist die durchschnittliche Varianz der Schätzer für die interessierenden Kontraste, das sogenannte *A-Kriterium*, siehe z.B. KIEFER (1959). Sind wie in dieser Arbeit nur die Behandlungs-Kontroll Kontraste von Bedeutung, so wird dieses Optimalitätskriterium für Versuchspläne als *A-Kriterium für den Vergleich mit einer Kontrolle*, das  $A_{tc}$ -Kriterium, bezeichnet. Der  $A_{tc}$ -Wert eines Designs  $d$  ist also proportional zu

$$V(d) := \frac{1}{t} \sum_{i=1}^t \text{Var} \left( \widehat{\tau_0 - \tau_i} \mid d \right),$$

der durchschnittlichen Varianz der Schätzer für die Behandlungs-Kontroll Kontraste unter Verwendung von Design  $d$ . Ein Design  $d^*$  heißt  $A_{tc}$ -optimal, wenn gilt

$$V(d^*) \leq V(d) \quad \forall d.$$

Die Effizienz  $E(d)$  eines Designs  $d$  ergibt sich aus dem Quotienten des zugehörigen  $A_{tc}$ -Wertes und dem Wert des optimalen Designs  $d^*$ . Aufgrund der Proportionalität zu der durchschnittlichen Varianz der Schätzer ist diese Effizienz gegeben durch

$$E(d) = \frac{V(d^*)}{V(d)}.$$

Ist der  $A_{tc}$ -Wert des optimalen Designs nicht bekannt, so kann eine untere Schranke für das jeweilige Optimalitätskriterium verwendet werden. Darüber lässt sich eine minimale Effizienz einzelner Versuchspläne ermitteln, die abhängig von der Qualität der verwendeten Schranke meist eine ausreichende Beurteilung der Designs ermöglicht.

## 2.4. Informationsmatrix und Nebenbedingung

In Matrixschreibweise kann Modell (2.4) aus Abschnitt 2.3 wie folgt geschrieben werden:

$$Y = \mu 1_{bp} + T_d \tau + L_d \lambda + B \beta + P \rho + \epsilon. \quad (2.5)$$

Dabei ist  $Y \in \mathbb{R}^{bp}$  der Vektor der Beobachtungen,  $T_d \in \mathbb{R}^{bp \times (t+1)}$  die Designmatrix der direkten Effekte,  $L_d \in \mathbb{R}^{bp \times (t+1)}$  die Designmatrix der Carryover-Effekte, sowie  $B = I_b \otimes 1_p \in \mathbb{R}^{bp \times b}$  und  $P = 1_b \otimes I_p \in \mathbb{R}^{bp \times p}$  die Designmatrizen der Block- und Periodeneffekte. Desweiteren ist  $\mu \in \mathbb{R}$  ein allgemeines Mittel,  $\tau \in \mathbb{R}^{t+1}$  und  $\lambda \in \mathbb{R}^{t+1}$  sind die Vektoren der direkten und der Carryover-Effekte,  $\beta \in \mathbb{R}^b$  und  $\rho \in \mathbb{R}^p$  die Vektoren der Block- und Periodeneffekte, sowie  $\epsilon \sim N(0, \sigma^2 I_{bp})$  der Vektor der normalverteilten, unkorrelierten Fehler. Hierbei ist besonders die Gestalt der Matrizen  $T_d$  und  $L_d$  zu beachten. Bezeichnet  $T_i$  die zu Block  $i$  gehörende Designmatrix für die direkten Effekte, so ist

$$T_d = [T'_1, \dots, T'_b]'$$

Definieren wir die Matrix  $V \in \mathbb{R}^{p \times p}$  durch

$$V(i, j) = \begin{cases} 1, & \text{für } i = j + 1, 1 \leq i \leq p - 1 \\ 0, & \text{sonst} \end{cases},$$

so ist für jeden Block  $i$  die Designmatrix der Carryover-Effekte gegeben durch  $L_i = V T_i$  und damit

$$L_d = [L'_1, \dots, L'_b]'$$

vgl. z.B. KUNERT und MARTIN (2000). Für die zu einem einzelnen Block gehörende Designmatrix der Carryover-Effekte bedeutet dies insbesondere, dass in der ersten Zeile von  $L_i$  stets nur Nullen stehen.

Für eine beliebige  $(n \times m)$  Matrix  $A$  bezeichnen wir weiter den Projektor auf das orthogonale Komplement des Bildraumes von  $A$  mit  $\omega^\perp(A) := I_n - A(A'A)^- A'$ , wobei  $(A'A)^-$  eine beliebige verallgemeinerte Inverse von  $A'A$  bezeichnet. Dann ist die *Informationsmatrix*  $\tilde{C}_d$  zum Schätzen der Kontraste der direkten Effekte  $\tau_i$  unter Verwendung eines Designs  $d$  definiert durch

$$\tilde{C}_d = T'_d \omega^\perp([B, P, L_d]) T_d. \quad (2.6)$$

Bezeichnen wir mit  $\tilde{D}_d$  die  $t \times t$  Untermatrix von  $\tilde{C}_d$ , die sich ergibt, wenn wir die zur Kontrolle gehörende Zeile und Spalte in  $\tilde{C}_d$  entfernen, so ist der  $A_{tc}$ -Wert eines Designs  $d$  mit Informationsmatrix  $\tilde{C}_d$  gegeben durch

$$A_{tc}(\tilde{C}_d) = \text{tr}(\tilde{D}_d^{-1}) \propto V(d),$$

## 2. Grundlagen

vgl. z.B. HEDAYAT und YANG (2005). Hierbei ist zu beachten, dass wir mit dieser Definition leicht von der in anderen Arbeiten (z.B. KUNERT et al., 2008) verwendeten Notation abweichen.

Für den orthogonalen Projektor  $\omega^\perp([B, P, L_d])$  in (2.6) gilt ferner

$$\omega^\perp([B, P, L_d]) = \omega^\perp([B, P, L_d Z_{t+1}]), \quad (2.7)$$

wobei  $Z_{t+1} = I_{t+1} - \frac{1}{t+1} \mathbf{1}_{t+1} \mathbf{1}_{t+1}'$  die  $(t+1)$ -dimensionale Zentrierungsmatrix bezeichnet. Die Gültigkeit von (2.7) ist eine direkte Konsequenz daraus, dass  $L_d \mathbf{1}_{t+1}$  im Spaltenraum von  $P$  liegt, vgl. KUNERT (1991). Damit gilt nun, dass

$$\tilde{C}_d = T_d' \omega^\perp([B, P, L_d Z_{t+1}]) T_d,$$

was gerade der Informationsmatrix im Modell (2.5) unter der zusätzlichen Restriktion  $\sum_{i=0}^t \lambda_i = 0$  entspricht:

$$Y = \mu \mathbf{1}_{bp} + T_d \tau + L_d \lambda + B \beta + P \rho + \epsilon, \quad \sum_{i=0}^t \lambda_i = 0. \quad (2.8)$$

Da die Informationsmatrizen in beiden Modellen übereinstimmen, gilt für ein beliebiges Design  $d$ , dass

$$A_{tc}(\tilde{C}_d \mid \text{Modell (2.5)}) = A_{tc}(\tilde{C}_d \mid \text{Modell (2.8)}).$$

Ein Design  $d^*$  ist also genau dann optimal in Modell (2.5), wenn es optimal in Modell (2.8) ist. Da letzteres durch die Zentrierung mit der Matrix  $Z_{t+1}$  mathematisch einfacher zu handhaben ist, werden wir unsere Optimalitätsuntersuchungen im Folgenden für das Modell mit der Restriktion  $\sum_{i=0}^t \lambda_i = 0$  durchführen.

### 3. Eine globale Schranke für das $A_{tc}$ -Kriterium

Durch die komplexe Struktur der Informationsmatrix im Crossover-Modell mit Carryover-Effekten wird die Minimierung des  $A_{tc}$ -Kriteriums über alle Designs immens erschwert. Dies ist ein Problem, welches in der Versuchsplanung, auch bei anderen Modellen, häufig auftritt. In vielen dieser Fälle ist der analytische Nachweis der globalen Optimalität eines Designs nicht oder nur sehr schwer zu führen. Hier besteht die Möglichkeit, die Klasse der zulässigen Versuchspläne weiter einzuschränken und das innerhalb dieser Klasse optimale Design zu ermitteln. Diese Vorgehensweise fand beispielsweise in HEDAYAT und YANG (2005) Verwendung. Eine andere Alternative ist es, den Nachweis der Optimalität eines Designs durch die Berechnung der Effizienz desselben zu ersetzen. Durch die Ermittlung einer – nach Möglichkeit scharfen – unteren Schranke für den Wert des Optimalitätskriteriums kann leicht die minimale Effizienz eines beliebigen Versuchsplans berechnet werden. Im Crossover-Modell mit Carryover-Effekten ist die Bestimmung einer solchen naïven Schranke z.B. über das im einfachen Blockmodell (approximativ) optimale Design möglich. Der Wert der Schranke entspricht dann gerade dem  $A_{tc}$ -Wert dieses Designs unter Modell (2.1). Diese Schranke ist jedoch im Allgemeinen nicht scharf und bietet daher nur eine unbefriedigende Möglichkeit für die Beurteilung der minimalen Effizienz eines Designs im Modell mit Carryover-Effekten.

Der erstmals von KUSHNER (1997) vorgestellte Ansatz zur Bestimmung optimaler Designs kann, wie es unter anderem bei KUNERT et al. (2009) erfolgreich geschehen ist, bei komplexen Modellen zur Herleitung einer unteren Schranke für den Wert eines geeigneten Optimalitätskriteriums genutzt werden. Es ist denkbar, dass mit dem Kushner-Ansatz auch im Modell mit Carryover-Effekten für den Vergleich mit einer Kontrolle gute Schranken bestimmt werden können. In den folgenden Abschnitten übertragen wir dazu den Kushner-Ansatz auf das hier vorliegende Modell, wobei wir auch das dazu benötigte Handwerkszeug aufführen. In den darauf folgenden Abschnitten befassen wir uns intensiv mit der Berechnung der globalen Schranke und dem Vergleich mit einer naïven Schranke  $l_N$ .

### 3.1. Eine designspezifische untere Schranke für das $A_{tc}$ -Kriterium

Ein Grund für die sehr komplexe Gestalt der Informationsmatrix  $\tilde{C}_d$  aus Abschnitt 2.4 im Crossover-Modell mit Carryover-Effekten ist der Periodeneffekt  $\rho$  bzw. die zugehörige Designmatrix  $P$  aus Modell (2.8) in Abschnitt 2.4. Wir ignorieren zunächst diesen Periodeneffekt im Modell und betrachten in unseren Untersuchungen die reduzierte Informationsmatrix

$$C_d = T_d' \omega^\perp ([B, L_d Z_{t+1}]) T_d.$$

Es gilt dabei die Ungleichung  $\tilde{C}_d \leq C_d$  im Sinne der Löwner-Ordnung, siehe z.B. HEDAYAT und YANG (2005). Gleichheit gilt hier, falls jede Behandlung  $i = 0, \dots, t$  in jeder Periode  $j = 1, \dots, p$  gleich häufig vorkommt – was wir im Folgenden stets als *Periodenbalanciertheit* bezeichnen. Aus der Überlegenheit von  $C_d$  gegenüber  $\tilde{C}_d$  im Sinne der Löwner-Ordnung folgt direkt eine Überlegenheit im  $A_{tc}$ -Wert von  $d$ :

$$\tilde{C}_d \leq C_d \quad \Rightarrow \quad A_{tc}(\tilde{C}_d) \geq A_{tc}(C_d). \quad (3.1)$$

Wir wollen im Folgenden eine untere Schranke für den  $A_{tc}$ -Wert eines beliebigen Designs  $d$  herleiten. Zur Vereinfachung der Schreibweise benötigen wir dafür zunächst zwei Definitionen:

**Definition 1.** Sei  $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$  eine beliebige quadratische Matrix der Form

$$A = \begin{pmatrix} a & b1'_{n-1} \\ b1_{n-1} & D(c, e) \end{pmatrix},$$

mit  $D(c, e) = (c - e)I_{n-1} + e1_{n-1}1'_{n-1}$ ,  $a, b, c, e \in \mathbb{R}$ . Dann heißt  $A$  *quasi-vollständig symmetrisch* mit Parametern  $a, b, c$  und  $e$ .

**Definition 2.** Sei  $d \in \Omega_{t+1, b, p}$  ein Design mit zugehöriger (reduzierter) Informationsmatrix  $C_d$ , bei der die erste Zeile und die erste Spalte zur Kontrolle gehören. Es seien weiter  $\tilde{S}_1, \dots, \tilde{S}_N$  die  $N = t!$  Permutationsmatrizen im  $\mathbb{R}^{t \times t}$  und

$$S_i := \begin{pmatrix} 1 & 0'_t \\ 0_t & \tilde{S}_i \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^{(t+1) \times (t+1)} \quad \forall i = 1, \dots, N.$$

Dann heißt

$$\bar{C}_d := \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N S_i' C_d S_i$$

### 3.1. Eine designspezifische untere Schranke für das $A_{tc}$ -Kriterium

der Durchschnitt von  $C_d$  über alle möglichen Permutationen der Testbehandlungen.

Nach KIEFER (1975) ist das  $A_{tc}$ -Kriterium als Spezialfall des allgemeinen  $A$ -Kriteriums konvex. Mit Lemma 2.2 aus MAJUMDAR und NOTZ (1983) gilt daher  $A_{tc}(\bar{C}_d) \leq A_{tc}(C_d)$ . Mit Gleichung (3.1) ergibt sich dann

$$A_{tc}(\tilde{C}_d) \geq A_{tc}(C_d) \geq A_{tc}(\bar{C}_d). \quad (3.2)$$

Gleichheit gilt hierbei, wenn zusätzlich zur Periodenbalanciertheit von  $d$  auch die Invarianz von  $C_d$  gegenüber Permutationen der Testbehandlungen gegeben ist. Eine hinreichende Bedingung hierfür ist offensichtlich die quasi-vollständige Symmetrie von  $C_d$ .

Wie bei KUNERT und MARTIN (2000) können wir weiter die Informationsmatrix  $C_d$  eines Designs  $d$  wie folgt zerlegen:

$$C_d = C_{d11} - C_{d12}C_{d22}^{-1}C_{d12}', \quad (3.3)$$

mit

$$C_{d11} = T_d' \omega^\perp(B) T_d, \quad C_{d12} = T_d' \omega^\perp(B) L_d Z_{t+1}, \quad C_{d22} = Z_{t+1}' L_d' \omega^\perp(B) L_d Z_{t+1}.$$

Zu beachten ist hierbei, dass die Zeilen- und Spaltensummen aller  $C_{dij}$  gleich Null sind. Für  $C_{d11}$  folgt dieser Umstand direkt daraus, dass  $T_d 1_{t+1} = 1_{bp}$  im Spaltenraum von  $B$  liegt. Bei  $C_{d12}$  und  $C_{d22}$  wird dies durch die Verwendung der Zentrierungsmatrix  $Z_{t+1}$  erreicht. Weiter ist zu bemerken, dass  $C_{d11}$  und  $C_{d22}$  symmetrisch sind, dies jedoch nicht notwendiger Weise für  $C_{d12}$  gelten muss. Wir definieren weiter:

**Definition 3.** Sei  $d \in \Omega_{t+1,b,p}$  ein beliebiges Design,  $N = t!$  und  $d_1, \dots, d_N$  alle Designs aus  $\Omega_{t+1,b,p}$ , die wir aus  $d$  durch Umbenennung der Testbehandlungen generieren können. Sei weiter  $D \in \Omega_{t+1,Nb,p}$  das Design mit  $Nb$  Blöcken, welches wir durch Zusammenführen von  $d_1, \dots, d_N$  zu einem einzigen Design erhalten. Das approximative Design  $\bar{d}$  mit der Informationsmatrix

$$C_{\bar{d}} := \frac{1}{N} C_D$$

heißt Durchschnittsdesign von  $d$  über alle möglichen Permutationen der Testbehandlungen.

### 3. Eine globale Schranke für das $A_{tc}$ -Kriterium

Unter Verwendung der Zerlegung (3.3) erhalten wir nun für den Durchschnitt  $\bar{C}_d$  von  $C_d$

$$\bar{C}_d \leq \bar{C}_{d11} - \bar{C}_{d12} \bar{C}_{d22}^{-1} \bar{C}_{d12}', \quad (3.4)$$

vgl. z.B. HEDAYAT und YANG (2005). Hierbei sind für  $1 \leq i, j \leq 2$  die  $\bar{C}_{dij}$  die Durchschnitte der  $C_{dij}$  über alle möglichen Permutationen der Testbehandlungen wie in Definition 2, wobei in Gleichung (3.4) Gleichheit gilt, falls alle  $C_{dij}$  invariant gegenüber Permutationen der Testbehandlungen sind. Sind alle  $C_{dij}$  invariant gegenüber Permutationen der Testbehandlungen, so ist dies auch für  $\bar{C}_d$  erfüllt. Ferner ist damit auch die quasi-vollständige Symmetrie der  $C_{dij}$  gegeben. Besonders zu beachten ist weiter, dass die Matrix auf der rechten Seite von (3.4) gerade der Informationsmatrix  $C_{\bar{d}}$  des Durchschnittsdesigns  $\bar{d}$  von  $d$  entspricht. Weiter gilt im Allgemeinen nicht,  $\bar{C}_d = C_{\bar{d}}$ , sondern nur die in Gleichung (3.4) aufgezeigte Ungleichheit im Sinne der Löwner Ordnung. Mit den Gleichungen (3.2) und (3.4) erhalten wir schließlich

$$A_{tc}(\tilde{C}_d) \geq A_{tc}(C_d) \geq A_{tc}(\bar{C}_d) \geq A_{tc}(C_{\bar{d}}).$$

Für ein gegebenes Design  $d$  ist daher durch

$$l(d) := A_{tc}(C_{\bar{d}}) \quad (3.5)$$

eine untere Schranke für den  $A_{tc}$ -Wert von  $d$  gegeben. Ist  $d$  periodenbalanciert und sind alle  $C_{dij}$  quasi-vollständig symmetrisch, so gilt in Gleichung (3.5) sogar die Gleichheit.

## 3.2. Der $A_{tc}$ -Wert eines Durchschnittsdesigns

In Abschnitt 3.1 haben wir für ein beliebiges, fixes Design  $d$  mit  $l(d) = A_{tc}(C_{\bar{d}})$  eine (potenziell scharfe) untere Schranke für den  $A_{tc}$ -Wert von  $d$  hergeleitet. Die Anwendung der Zerlegung (3.3) auf das Durchschnittsdesign  $\bar{d}$  vereinfacht die Berechnung des  $A_{tc}$ -Wertes von  $\bar{d}$ . Für jedes Design  $d$  ist  $C_{\bar{d}}$  quasi-vollständig symmetrisch mit (zunächst unbekannten) Parametern  $a$ ,  $b$ ,  $c$  und  $e$ . Da außerdem alle Zeilen- und Spaltensummen in  $C_d$  gleich Null sind, gilt dies insbesondere auch für  $C_{\bar{d}}$ . Weiter ist  $C_{\bar{d}}$  die Informationsmatrix eines – wenn auch nur approximativen – Designs aus  $\Omega_{t+1,b,p}$ . Sind unter Verwendung von  $\bar{d}$  alle Behandlungs-Kontroll Kontraste schätzbar, so ist  $D(c, e)$  invertierbar und einige einfache Berechnungen zeigen, dass  $\tilde{D}_{\bar{d}}^{-1} = D(c, e)^{-1} =: D(u, v)$  ebenfalls von der Form  $(u - v)I_t + v1_t1_t'$  ist, mit Größen

$$u = t \frac{(a(t-2) + ct)}{a(ct^2 - a)} \quad \text{und} \quad v = \frac{e}{(e-c)(c + e(t-1))}. \quad (3.6)$$



### 3.2. Der $A_{tc}$ -Wert eines Durchschnittsdesigns

Hierbei ist zu beachten, dass die Nenner der oben stehenden Einträge niemals Null werden. Dies lässt sich leicht unter Berücksichtigung der Invertierbarkeit von  $D(c, e)$  und der Tatsache, dass die Zeilen- und Spaltensummen von  $C_{\bar{d}}$  gleich Null sind, einsehen. Wir definieren nun für eine beliebige symmetrische Matrix  $A \in \mathbb{R}^{(t+1) \times (t+1)}$  der Form

$$A = \begin{pmatrix} a & c'_{0r} \\ c_{0r} & D \end{pmatrix}, \quad \text{mit } a \in \mathbb{R}, c_{0r} \in \mathbb{R}^t \text{ und } D \in \mathbb{R}^{t \times t} \text{ symmetrisch,}$$

die Werte

$$m_0(A) := \frac{a}{t} \quad \text{und} \quad m_1(A) := \frac{\text{tr}(D) - m_0(A)}{t - 1}. \quad (3.7)$$

Dann erhalten wir mit Gleichung (3.6) und  $\text{tr}(D(u, v)) = tu$ :

$$A_{tc}(C_{\bar{d}}) = \text{tr}(D(u, v)) = t^2 \frac{(a(t-2) + ct)}{a(ct^2 - a)} = \frac{1}{m_0(C_{\bar{d}})} + \frac{t-1}{m_1(C_{\bar{d}})}. \quad (3.8)$$

Diese Formel für den  $A_{tc}$ -Wert eines gegebenen Designs ist wohlbekannt, siehe z.B. KUNERT et al. (2009). Wir wollen weiter den Wert von  $A_{tc}(C_{\bar{d}})$  in Abhängigkeit der Einträge der  $\bar{C}_{dij}$  aus der Zerlegung (3.4) bestimmen. Dazu betrachten wir weiter eine beliebige quasi-vollständig symmetrische Matrix  $A \in \mathbb{R}^{t+1 \times t+1}$  mit Parametern  $a, b, c$  und  $e$ , deren Zeilen- und Spaltensummen gleich Null sind. Die Eigenwerte einer solchen Matrix sind

$$\lambda_1 = 0, \quad \lambda_2 = (t+1) \frac{a}{t} = (t+1) m_0(A), \quad (3.9)$$

und

$$\lambda_i = \frac{\text{tr}(D(c, e)) - \frac{a}{t}}{t-1} = m_1(A), \quad 3 \leq i \leq t+1, \quad (3.10)$$

zu den Eigenvektoren  $x_1 = 1_{t+1}$ ,  $x_2 = (-t, 1'_t)'$ ,  $x_3 = (0, -1, 1, 0, \dots, 0)'$ ,  $\dots$ ,  $x_{t+1} = (0, -1, 0, \dots, 0, 1)'$ . Die Moore-Penrose-Inverse von  $A$  ist ebenfalls quasi-vollständig symmetrisch, hat Zeilen- und Spaltensummen gleich Null und die Eigenwerte  $\mu_1 = 0$  und  $\mu_i = \lambda_i^{-1}$  für  $i = 2, \dots, t+1$ . Diese Überlegungen führen zu der folgenden Hilfsaussage:

**Lemma 1.** Für  $j = 1, 2, 3$  sei  $A_j \in \mathbb{R}^{(t+1) \times (t+1)}$  eine quasi-vollständig symmetrische Matrix deren Zeilen- und Spaltensummen gleich Null ist. Weiter seien  $\lambda_i^{(j)}$  die Eigenwerte von  $A_j$  zu den Eigenvektoren  $x_i^{(j)}$ ,  $i = 1, \dots, t+1$ ,  $j = 1, 2, 3$  und  $\mu_i^{(3)}$  die Eigenwerte von  $A_3^-$ ,  $i = 1, \dots, t+1$ . Ferne definiere  $\eta_i := \lambda_i^{(1)} - \lambda_i^{(2)} \mu_i^{(3)} \lambda_i^{(2)}$ ,  $i = 1, \dots, t+1$  und  $M := A_1 - A_2 A_3^- A_2$ . Dann ist  $\eta_i$  Eigenwert von  $M$  zum Eigenvektor  $x_i$ ,  $i = 1, \dots, t+1$ .

### 3. Eine globale Schranke für das $A_{tc}$ -Kriterium

**Beweis :** Da alle  $A_j$  sowie  $A_3^-$  quasi-vollständig symmetrisch sind und ihre Zeilen- und Spaltensummen gleich Null sind, haben sie die gleichen Eigenvektoren  $x_i^{(j)} =: x_i$  zu den Eigenwerten  $\lambda_i^{(j)}$  bzw.  $\mu_i^{(3)}$ ,  $i = 1, \dots, t+1$ . Damit folgt direkt, dass

$$(A_1 - A_2 A_3^- A_2) x_i = \left( \lambda_i^{(1)} - \lambda_i^{(2)^2} \mu_i^{(3)} \right) x_i, \quad \forall i = 1, \dots, t+1$$

und damit die Behauptung.  $\square$

Mit Lemma 1 und den Gleichungen (3.7), (3.9) und (3.10) erhalten wir für die  $m_i$ -Werte der zentrierten Informationsmatrix von  $\bar{d}$  die Gültigkeit von

$$m_i(C_{\bar{d}}) = m_i(\bar{C}_{d11}) - \frac{m_i(\bar{C}_{d12})^2}{m_i(\bar{C}_{d22})} \quad \text{für } i = 0, 1.$$

Hier ist insbesondere zu beachten, dass alle  $m_i(\bar{C}_{djk})$ ,  $1 \leq j \leq k \leq 2$ ,  $i = 0, 1$  als Vielfache positiver Eigenwerte nicht negativ definiter Matrizen stets positiv sind. Mit den Gleichungen (3.5) und (3.8) erhalten wir ferner die folgende Form für die untere Schranke des  $A_{tc}$ -Wertes von  $d$ :

$$l(d) = \left( m_0(\bar{C}_{d11}) - \frac{m_0(\bar{C}_{d12})^2}{m_0(\bar{C}_{d22})} \right)^{-1} + (t-1) \left( m_1(\bar{C}_{d11}) - \frac{m_1(\bar{C}_{d12})^2}{m_1(\bar{C}_{d22})} \right)^{-1}.$$

Ziel ist es nun, diese untere Schranke  $l(d)$  über alle möglichen Designs  $d$  zu minimieren. Äquivalent dazu maximieren wir stattdessen aus technischen Gründen wie bei KUNERT et al. (2009)

$$q_d := \frac{t-1}{l(d)} = m_1(C_{\bar{d}}) - \frac{m_1(C_{\bar{d}})^2}{(t-1)m_0(C_{\bar{d}}) + m_1(C_{\bar{d}})}. \quad (3.11)$$

### 3.3. Designfunktionen

Wir beschreiben nun die von KUSHNER (1997) entwickelte Methode anhand einer Verallgemeinerung des ursprünglichen Ansatzes um  $q_d$  aus Gleichung (3.11) aus Abschnitt 3.2 über alle  $d$  zu maximieren. Für ein beliebiges Design  $d$  betrachten wir dazu die *Designfunktion*  $Q_d: \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}$ , gegeben durch

$$Q_d(x, y, z) = F_d(y)(1+x)^2 + (t-1)G_d(z)x^2,$$

### 3.4. Sequenzen und Sequenzfunktionen

mit

$$F_d(y) = m_1(\overline{C}_{d11}) + 2m_1(\overline{C}_{d12})y + m_1(\overline{C}_{d22})y^2$$

und

$$G_d(z) = m_0(\overline{C}_{d11}) + 2m_0(\overline{C}_{d12})z + m_0(\overline{C}_{d22})z^2.$$

Die Designfunktion  $Q_d$  selbst ist nicht konvex, jedoch sind  $F_d$  und  $G_d$  konvexe Funktionen mit Minimalstellen

$$y_{\min} = -\frac{m_1(\overline{C}_{d12})}{m_1(\overline{C}_{d22})} \quad \text{bzw.} \quad z_{\min} = -\frac{m_0(\overline{C}_{d12})}{m_0(\overline{C}_{d22})}. \quad (3.12)$$

Für feste Werte von  $F_d(y)$  und  $G_d(z)$  ist wiederum auch  $Q_d$  konvex in  $x$  mit Minimalstelle

$$x^*(y, z) = \frac{-F_d(y)}{F_d(y) - (t-1)G_d(z)}.$$

Somit wird  $Q_d$  minimal an der Stelle  $(x_{\min}, y_{\min}, z_{\min})$  mit  $y_{\min}$  und  $z_{\min}$  wie in Gleichung (3.12) und

$$x_{\min} = x^*(y_{\min}, z_{\min}) = \frac{-m_1(\overline{C}_{d12})m_0(\overline{C}_{d22})}{m_1(\overline{C}_{d12})m_0(\overline{C}_{d22}) + (t-1)m_0(\overline{C}_{d12})m_1(\overline{C}_{d22})},$$

mit dem Funktionswert

$$Q_d(x_{\min}, y_{\min}, z_{\min}) = q_d.$$

Da  $q_d = t^{-1}/l(d) \geq 0$  und  $Q_d(x, y, z) \geq q_d$  für alle  $(x, y, z)$ , ist  $Q_d$  eine nicht negative Funktion. Mit  $x^2 \geq 0$  und  $(1+x)^2 \geq 0$  für alle  $x$  sind damit aber auch die Funktionen  $F_d$  und  $G_d$  nicht negativ.

Anstatt  $q_d$  direkt zu maximieren, können wir nun alternativ auch das Minimum von  $Q_d$  über alle möglichen Designs  $d$  maximieren. Zunächst erscheint dies unnötig kompliziert, im folgenden Abschnitt werden wir jedoch sehen, dass einige Eigenschaften der designspezifischen Funktion  $Q_d$  die Lösung dieses neuen Maximierungsproblems gegenüber dem ursprünglichen stark vereinfachen können.

## 3.4. Sequenzen und Sequenzfunktionen

Ein Design  $d \in \Omega_{t+1,b,p}$  besteht aus  $b$  Behandlungssequenzen  $s_{1d}, \dots, s_{bd}$  der Länge  $p$  mit Einträgen aus  $\{0, 1, \dots, t\}$ . Die Menge aller möglicher Sequenzen der Länge  $p$  für  $t$  Testbehandlungen und einer Kontrolle wird im Folgenden mit  $\mathcal{S}_{t+1,p}$  bezeichnet. Weiter bezeichnen wir die Informationsmatrix eines Designs, welches nur

### 3. Eine globale Schranke für das $A_{tc}$ -Kriterium



Abb. 3.1.: Illustration der Äquivalenz zweier Sequenzen: Behandlungen sind durch Farben gekennzeichnet, grau steht hierbei für die Kontrolle. Die Sequenzen  $v$  und  $s_1$  sind äquivalent; ihre Struktur bleibt nach der Umbenennung der Testbehandlungen unverändert. Die Struktur der beiden Sequenzen  $v$  und  $s_2$  ist unterschiedlich, da die gleiche Behandlung (rot) aus  $v$  in  $s_2$  zu zwei verschiedenen Behandlungen (grün und blau) umbenannt wurde. Bei  $v$  und  $s_3$  scheint die Struktur zwar gleich zu sein, jedoch sind die Sequenzen nicht äquivalent, da die Kontrollbehandlung (grau) umbenannt wurde (blau).

aus einer Sequenz  $s$  besteht, mit  $C(s)$  und verwenden diese Notation analog für die partiellen Informationsmatrizen  $C_{djk}$ , Durchschnitte und ähnliche designspezifische Größen. Zudem seien für  $i = 0, 1$  und  $1 \leq j \leq k \leq 2$  mit  $m_{ijk}(s)$  die  $m_i(\overline{C}_{jk}(s))$ -Werte eines Designs, welches nur aus einer Sequenz  $s$  besteht, bezeichnet. Dann gilt wie in KUNERT und MARTIN (2000)

$$m_i(\overline{C}_{djk}) = \sum_{l=1}^b m_{ijk}(s_{ld}), \quad i = 0, 1, \quad 1 \leq j \leq k \leq 2. \quad (3.13)$$

Zwei Sequenzen  $s$  und  $v$  können die gleichen  $m_{ijk}$ -Werte haben. Eine hinreichende Bedingung hierfür ist, dass sich  $s$  aus  $v$  durch Umbenennung der Testbehandlungen konstruieren lässt. In Abbildung 3.1 ist dies anhand einiger Beispielsequenzen der Länge  $p = 5$  veranschaulicht. Zwei Sequenzen  $s$  und  $v$ , für die  $m_{ijk}(s) = m_{ijk}(v)$  für  $i = 0, 1$  und  $1 \leq j \leq k \leq 2$  gilt, sind äquivalent und  $\mathcal{S}_{t+1,p}$  kann in  $K$  Klassen äquivalenter Sequenzen unterteilt werden. Die Anzahl  $K$  der Klassen hängt dabei insbesondere von der Länge  $p$  der Sequenzen ab, kann aber auch durch die Anzahl  $t$  der Testbehandlungen beeinflusst sein.

Da sich die  $m_i(\overline{C}_{djk})$ -Werte eines Designs  $d$  als Summe der  $m_{ijk}(s)$  der im Design verwendeten Sequenzen schreiben lassen, vgl. Gleichung (3.13), ist das Minimum von  $Q_d$  und damit der Wert  $q_d$  selbst, ausschließlich von den in  $d$  verwendeten Sequenzen abhängig. Da äquivalente Sequenzen die gleichen  $m_{ijk}$ -Werte haben, reduziert sich diese Abhängigkeit auf die verwendeten Klassen und die Anteile  $\pi_{di}$ ,  $i = 1, \dots, K$  der Sequenzen aus Klasse  $i$  am Versuchsplan  $d$ . Für jede Klasse  $i$  mit repräsentativer Sequenz  $s_i$  definieren wir nun analog zu  $Q_d$  eine *Sequenzfunktion*

### 3.5. Herleitung der globalen Schranke $l(d^*)$

$H_i: \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}$  durch

$$H_i(x, y, z) = F_i(y)(1+x)^2 + (t-1)G_i(z)x^2, \quad (3.14)$$

mit

$$F_i(y) = m_{111}(s_i) + 2m_{112}(s_i)y + m_{122}(s_i)y^2$$

und

$$G_i(z) = m_{011}(s_i) + 2m_{012}(s_i)z + m_{022}(s_i)z^2.$$

Da jede Sequenzfunktion auch eine Designfunktion (für ein Design mit nur einem Block) ist, gelten insbesondere alle Überlegungen für Designfunktionen aus Abschnitt 3.3 auch für die Sequenzfunktionen. Als Folgerung aus der zuvor aufgezeigten Linearität in Gleichung (3.13) erhalten wir damit den folgenden Zusammenhang zwischen Sequenz- und Designfunktionen:

$$\frac{1}{b}Q_d(x, y, z) = \sum_{i=1}^K \pi_{di} H_i(x, y, z), \quad \pi_{di} \in [0, 1], \quad \sum_{i=1}^K \pi_{di} = 1. \quad (3.15)$$

### 3.5. Herleitung der globalen Schranke $l(d^*)$

Wie in Abschnitt 3.3 erwähnt, wollen wir  $q_d = \min_{x,y,z} Q_d(x, y, z)$  über alle möglichen Designs maximieren. Da sich  $1/b Q_d$  wie in Gleichung (3.15) in Abschnitt 3.4 als Konvexkombination der  $H_i$  darstellen lässt, ist jedes  $1/b Q_d$  stets durch das Maximum der  $H_i$  nach oben beschränkt:

$$\frac{1}{b}Q_d(x, y, z) \leq \max_{i \in K} H_i(x, y, z) \quad \forall (x, y, z).$$

Damit folgt jedoch automatisch auch, dass

$$\frac{1}{b}q_d = \frac{1}{b} \min_{(x,y,z)} Q_d(x, y, z) \leq \min_{(x,y,z)} \max_{i \in K} H_i(x, y, z) =: m^*,$$

d.h.  $m^*$  ist eine obere Schranke für  $1/b q_d$  und damit auch für das maximale  $1/b q_{d^*}$ . Durch  $b^{-1} (t-1)/m^*$  ist daher eine untere Schranke  $l(d^*)$  für den  $A_{tc}$ -Wert eines beliebigen Designs gegeben. Man sieht weiter leicht ein, dass  $m^*$  stets das – unter Umständen nur lokale – Minimum einer einzelnen Sequenzfunktion  $H_i$  oder der Funktionswert im Schnittpunkt  $P$  mehrerer verschiedener Sequenzfunktionen ist. Im weiteren Verlauf sprechen wir der Einfachheit halber auch von *den am Schnittpunkt* oder *den am Minimum beteiligten* Funktionen. Im Allgemeinen ist  $l(d^*)$

### 3. Eine globale Schranke für das $A_{tc}$ -Kriterium

keine scharfe Schranke für den  $A_{tc}$ -Wert. Existiert jedoch ein (unter Umständen nur approximatives) Design  $d^*$  mit Designfunktion  $Q_{d^*}$  und Stellen  $x^*, y^*, z^*$ , so dass

$$\frac{1}{b}q_{d^*} = \frac{1}{b} \min_{x,y,z} Q_{d^*}(x, y, z) = \frac{1}{b} Q_{d^*}(x^*, y^*, z^*) = \max_i H_i(x^*, y^*, z^*),$$

so ist  $\frac{1}{b}q_{d^*} = m^*$ . Ein solches Design besteht dabei ausschließlich aus Sequenzen derjenigen Klassen, deren Funktionen an  $m^*$  beteiligt sind. Die Anteile  $\pi_{d^*i}$  dieser Klassen am Design müssen dabei so gewählt sein, dass die zugehörige Konvexkombination  $\frac{1}{b}Q_d$  mit  $m^*$  tatsächlich ihr Minimum annimmt. Der resultierende Wert  $q_{d^*}$  ist maximal unter allen Designs  $d$  und die damit verbundene Schranke  $l(d^*)$  ist potenziell scharf. Hierbei ist jedoch darauf hinzuweisen, dass im Allgemeinen kein Design existiert, dessen  $A_{tc}$ -Wert gleich  $l(d^*)$  ist. Durch die Betrachtung allgemeiner Anteile  $\pi_{di} \in \mathbb{R}$  und der in Abschnitt 3.1 vorgenommenen Vernachlässigung des Periodeneffektes ist die Konstruktion eines Designs mit einem  $A_{tc}$ -Wert von  $l(d^*)$  – wenn überhaupt – nur in Spezialfällen möglich. Ein solcher Spezialfall findet sich in Abschnitt 6 bei der Analyse zirkulärer Designs für  $p = 3$  Perioden und kleine Testbehandlungsanzahlen. In den meisten anderen Fällen geben die im Schnittpunkt beteiligten Sequenzfunktion lediglich Hinweise darauf, welche Sequenzen in einem guten Design verwendet werden sollten. Mit Hilfe der berechneten Schranke kann leicht die Effizienz solcher Designs abgeschätzt werden.

Unser Ziel ist es nun, für verschiedene Blocklängen und Anzahlen an Testbehandlungen den Wert

$$m^* = \min_{x,y,z} \max_{i \in K} H_i(x, y, z)$$

und damit eine globale untere Schranke für den  $A_{tc}$ -Wert eines Designs zu bestimmen. Dabei ist der Wert  $m^*$  offensichtlich abhängig von der Anzahl der Testbehandlungen  $t$  und der Länge der Blöcke  $p$ .

In Abbildung A.1 a) im Anhang ist das Vorgehen bei der Suche nach  $m^*$  anhand dreier hypothetischer Beispielfunktionen illustriert. In einem ersten Schritt wählen wir Kandidatenklassen, von denen wir vermuten, dass sie an  $m^*$  beteiligt sind. Anschließend überprüfen wir, ob die Funktionen einen gemeinsamen Schnittpunkt haben und zeigen, dass dieser Funktionswert auf  $\max_i H_i$  liegt. Wurde zuvor nur eine Kandidatenklasse ausgewählt, so bestimmen wir alternativ das Minimum der zugehörigen Funktion. Um nachzuweisen, dass es sich bei dem gefundenen Wert tatsächlich um  $m^*$  handelt, ist es dann ausreichend, eine Konvexkombination aller  $H_i$  zu finden, deren Minimum auf dem gefundenen Punkt liegt.

Da die hier untersuchten Funktionen den gesamten  $\mathbb{R}^3$  als Definitionsbereich haben und zudem nicht konvex sind, kann es bei der Durchführung der oben be-

### 3.6. Eine naive Schranke für das $A_{tc}$ -Kriterium

beschriebenen Prozedur zu Problemen kommen. Zunächst ist die Auswahl geeigneter Kandidatenklassen nicht trivial und eine graphische Darstellung der Funktionen zur Findung solcher Klassen nur bedingt möglich. Daher ist es unter Umständen notwendig, mehrere Kombinationen von Kandidatenklassen zu überprüfen, um diejenigen zu ermitteln, die tatsächlich am Minimum beteiligt sind. Desweiteren ist es denkbar, dass sich die Funktionen der ausgewählten Kandidatenklassen nicht, wie in Abbildung A.1 a) dargestellt, in einem einzelnen Punkt sondern in mehreren Punkten schneiden, oder dass die Anzahl aller Schnittpunkte unendlich ist. In diesem Fall muss weiter mit zum Teil sehr aufwändigen Rechnungen überprüft werden, welche der ermittelten Schnittstellen zu einem minimalen Funktionswert der Kandidatensequenzen führt.

Der Nachweis dafür, dass der ermittelte Funktionswert tatsächlich auf  $\max_i H_i$  liegt, lässt sich für feste Werte von  $p$  und  $t$  grundsätzlich leicht durch Einsetzen der Schnittstelle in alle Sequenzfunktionen führen. In Abschnitt 4 wird dies beispielsweise für  $p = t = 3$  durchgeführt. Hier ist die Anzahl zu überprüfender Klassen mit  $K = 15$  verhältnismäßig klein und die Berechnung daher relativ einfach. Auch bei Betrachtung eines allgemeinen  $t \geq p = 3$  lässt sich noch leicht überprüfen, dass man einen Funktionswert auf dem Maximum der  $H_i$  gefunden hat. Für allgemeine Werte von  $p$  und  $t$  oder für eine größere Anzahl zu überprüfender Klassen (z.B.  $K = 52$  bei  $p = 4$  Perioden) ist eine solche Vorgehensweise praktisch nicht mehr möglich, was die Beweisführung immens erschwert.

Das größte Problem bei der oben beschriebenen Prozedur stellt sich bei der Bestimmung einer Konvexkombination der  $H_i$ , deren Minimum im zuvor berechneten Punkt  $P$  liegt. In vielen Situationen existiert eine solche Konvexkombination nicht, auch wenn der ermittelte Wert tatsächlich das gesuchte  $m^*$  ist. Ein solcher Fall kann auf Grund der nicht gegebenen Konvexität der Funktionen bereits in relativ einfachen Fällen auftreten, wie in Abbildung A.1 b) illustriert ist. Da jedoch jeder Wert auf dem Maximum der  $H_i$  eine Schranke  $l^* \leq l(d^*)$  liefert, lässt sich in solchen Situationen durch den bestimmten Wert noch immer eine – unter Umständen sehr gute – Schranke ableiten. Der Nachteil hierbei ist natürlich, dass im Allgemeinen keine Aussage über die Qualität der berechneten Schranke möglich ist.

## 3.6. Eine naive Schranke für das $A_{tc}$ -Kriterium

Eine naive Schranke für den  $A_{tc}$ -Wert eines beliebigen Designs im Crossover-Modell mit Carryover-Effekten ergibt sich über den  $A_{tc}$ -Wert des (approximativ)

### 3. Eine globale Schranke für das $A_{tc}$ -Kriterium

besten Designs im einfachen Blockmodell (vgl. Modell (2.1) aus Abschnitt 2.1), bzw. einer Schranke für diesen Wert. Dies ist intuitiv einsichtig, da im Modell mit Carryover-Effekten mehr Parameter geschätzt werden müssen als im einfachen Blockmodell. Dadurch ist die durchschnittliche Varianz der Schätzer für die Behandlungs-Kontroll Kontraste im einfachen Blockmodell – bei Verwendung des gleichen Versuchsplans – stets geringer als im Modell mit Carryover-Effekten. Es gibt mehrere Möglichkeiten, dieses approximativ optimale Design und damit eine naive Schranke  $l_N$  zu bestimmen. In STUFKEN (1988) finden sich für Designs im einfachen Blockmodell mit  $b$  Blöcken,  $3 \leq p \leq 10$  Perioden und  $t \geq p$  Testbehandlungen allgemeine Schranken für das  $A_{tc}$ -Kriterium. Diese Werte können direkt für den Vergleich mit den von uns in dieser Arbeit hergeleiteten Schranken genutzt werden. Für spezielle Designsituationen mit festem  $b$ ,  $p$  und  $t$  können die von MAJUMDAR und NOTZ (1983) bestimmten Designs bzw. ihre  $A_{tc}$ -Werte als naive Schranke verwendet werden. Desweiteren besteht die Möglichkeit der Übertragung des Kushner-Ansatzes auf das einfache Blockmodell zur Bestimmung einer naiven Schranke, siehe z.B. KUNERT et al. (2009) mit  $V = I$ . Durch das Wegfallen des Periodeneffektes und der Carryover-Effekte vereinfacht sich die Gestalt der Informationsmatrix sowie die Design- und Sequenzfunktionen stark. Für feste Werte von  $p$  lässt sich so leicht für verschiedene  $t$  und allgemeine  $b$  eine naive Schranke herleiten. In dieser Arbeit verwenden wir der Einfachheit halber die für viele Kombinationen von  $t$  und  $p$  in geschlossener Form vorliegenden Werte aus STUFKEN (1988). Es sei an dieser Stelle jedoch darauf hingewiesen, dass dort keine Formeln für  $t < p$ , also insbesondere nicht für  $t = p - 1$  aufgeführt sind.

## 3.7. Allgemeine Form der Sequenzfunktionen

Im weiteren Verlauf dieser Arbeit bezeichnen wir für eine beliebige Sequenz  $s$  und eine Behandlung  $i$ ,  $0 \leq i \leq t$  mit

- $n_{i,s}$  die Häufigkeit von  $i$  in  $s$ ,
- $\bar{n}_{i,s}$  die Häufigkeit von Behandlung  $i$  in den ersten  $p - 1$  Perioden von  $s$ ,
- $\hat{n}_{i,s}$  die Häufigkeit von Behandlung  $i$  in den letzten  $p - 1$  Perioden von  $s$ ,
- $\check{n}_{i,s}$  die Anzahl, wie häufig die Behandlung  $i$  innerhalb von  $s$  direkt auf sich selbst folgt.

Die  $m_{ijk}$ -Werte einer einzelnen Sequenz lassen sich mit Hilfe dieser Größen darstellen. Hierbei ist lediglich die in Abschnitt 3.1 gegebenen Form der  $C_{djk}$  und der Zusammenhang  $\omega^\perp(B) = Z_p$  für die Designmatrix  $B$  der Blockeffekte einer



### 3.7. Allgemeine Form der Sequenzfunktionen

einzelnen Sequenz zu berücksichtigen. Damit erhalten wir

$$C_{11}(s) = T'_s Z_p T_s, \quad C_{12}(s) = T'_s Z_p L_s Z_{t+1} \quad \text{und} \quad C_{22}(s) = Z_{t+1} L'_s Z_p L_s Z_{t+1}.$$

Geschicktes Ausmultiplizieren und einige algebraische Überlegungen ergeben daraus für die  $m_{ijk}$ -Werte einer Sequenz

$$\begin{aligned} m_{011}(s) &= \frac{1}{t} \left[ n_{0,s} - \frac{1}{p} n_{0,s}^2 \right], \\ m_{012}(s) &= \frac{1}{t} \left[ \check{n}_{0,s} - \frac{1}{p} n_{0,s} \bar{n}_{0,s} - \frac{1}{t+1} \left( \hat{n}_{0,s} - \frac{p-1}{p} n_{0,s} \right) \right], \\ m_{022}(s) &= \frac{1}{t} \left[ \bar{n}_{0,s} - \frac{1}{p} \bar{n}_{0,s}^2 - \frac{2}{t+1} \left( \bar{n}_{0,s} - \frac{p-1}{p} \bar{n}_{0,s} \right) + \frac{p-1}{p(t+1)^2} \right], \\ m_{111}(s) &= \frac{1}{t-1} \left[ \sum_{i=1}^t \left( n_{i,s} - \frac{1}{p} n_{i,s}^2 \right) - m_{011}(s) \right], \\ m_{112}(s) &= \frac{1}{t-1} \left[ \sum_{i=1}^t \left( \check{n}_{i,s} - \frac{1}{p} n_{i,s} \bar{n}_{i,s} \right) - \frac{1}{t+1} \sum_{i=1}^t \left( \hat{n}_{i,s} - \frac{p-1}{p} n_{i,s} \right) \right. \\ &\quad \left. - m_{012}(s) \right] \quad \text{und} \\ m_{122}(s) &= \frac{1}{t-1} \left[ \sum_{i=1}^t \left( \bar{n}_{i,s} - \frac{1}{p} \bar{n}_{i,s}^2 \right) - \frac{2}{t+1} \sum_{i=1}^t \left( \bar{n}_{i,s} - \frac{p-1}{p} \bar{n}_{i,s} \right) \right. \\ &\quad \left. + t \frac{p-1}{p(t+1)^2} - m_{022}(s) \right]. \end{aligned}$$

Bei der Berechnung der  $m_{ijk}$  gehen die oben aufgeführten Größen nicht ausschließlich direkt, sondern auch als Quadrat, Summe, oder in Form eines Produktes zweier Größen ein. Für den weiteren Verlauf der Arbeit bietet sich daher an dieser Stelle die Einteilung der zur Bestimmung einer Sequenzfunktion benötigten *charakteristischen Größen* einer Sequenz in die Kategorien *Häufigkeits-Größen*, *Quadrat-Größen* und *Carryover-Größen* an. Die genaue Einteilung findet sich in Tabelle 3.1.

Besonders zu beachten ist bei der Berechnung der  $m_{ijk}$  mittels dieser Größen, dass in den  $m_{0jk}$  neben der Anzahl der Perioden und der Anzahl der Testbehandlungen nur solche Größen eingehen, welche die Anzahl und die Lage der Kontrollbehandlungen in  $s$  beschreiben. Für Sequenzen, in denen die Kontrollbehandlung nicht verwendet wird, reduzieren sich diese Werte daher zu

$$m_{011}(s) = m_{012}(s) = 0 \quad \text{und} \quad m_{012}(s) = \frac{1}{t} \frac{p-1}{p(t+1)^2}.$$

### 3. Eine globale Schranke für das $A_{tc}$ -Kriterium

Tab. 3.1.: Einteilung der charakteristischen Größen einer Sequenz in Kategorien

	Kontrollbehandlung			Testbehandlungen		
Häufigkeits-Größen	$n_{0s}$	$\bar{n}_{0s}$	$\hat{n}_{0s}$	$\sum_{i=1}^t n_{is}$	$\sum_{i=1}^t \bar{n}_{is}$	$\sum_{i=1}^t \hat{n}_{is}$
Quadrat-Größen	$n_{0s}^2$	$\bar{n}_{0s}^2$	$n_{0s}\bar{n}_{0s}$	$\sum_{i=1}^t n_{is}^2$	$\sum_{i=1}^t \bar{n}_{is}^2$	$\sum_{i=1}^t n_{is}\bar{n}_{is}$
Carryover-Größen	$\check{n}_{0s}$			$\sum_{i=1}^t \check{n}_{is}$		

Im Gegensatz dazu geht in die Berechnung der  $m_{1jk}$  sowohl die Lage und Anzahl der Kontrollbehandlungen als auch die der Testbehandlungen mit ein. An diesen Größen lässt sich nun auch leicht erkennen, dass bei einer Umbenennung der Testbehandlungen der Wert der Größen unverändert bleibt, die jeweiligen Sequenzen also äquivalent sind. Ist die Kontrolle jedoch bei einer Umbenennung involviert, führt dies automatisch zu einer Änderung in den  $m_{ijk}$ -Werten, weshalb die zugehörigen Sequenzen nicht äquivalent sein können.

## 4. Eine globale Schranke für den $A_{tc}$ -Wert von Versuchsplänen mit drei Perioden

In vielen Crossover-Studien ist die Anzahl der Perioden pro Block sehr gering. Vor allem in klinischen Crossover Studien werden häufig nur zwei oder drei Perioden pro Block verwendet. Der Fall optimaler Designs bei zwei Perioden pro Block wird ausführlich in HEDAYAT und ZHAO (1990) behandelt. Neben anderen Experimentsituationen werden hier auch  $A_{tc}$ -optimale Versuchspläne für den Vergleich mit einer Kontrolle bei  $p = 2$  Perioden bestimmt. In unserer Arbeit konzentrieren wir uns daher auf Designsituationen mit Blöcken à mindestens drei Perioden. Im folgenden Abschnitt verwenden wir dazu zunächst die Kushner-Methode zur Bestimmung einer globalen Schranke für den  $A_{tc}$ -Wert von Versuchsplänen mit  $p = 3$  Perioden. Dabei beschränken wir uns auf Situationen in denen mindestens  $p - 1$  Testbehandlungen vorliegen. Für  $t \geq 3$  Testbehandlungen ist die bestimmte Schranke gerade gleich  $l(d^*)$ . Für  $t = 2$  Testbehandlungen ist uns eine analytische Bestimmung dieser Schranke auf Grund der in Abschnitt 3.5 beschriebenen Problematik nicht möglich. Alternativ bestimmen wir für diesen Fall eine Schranke  $l^* \leq l(d^*)$ , die zwar nicht scharf ist, aber dennoch gute Aussagen über die Effizienz eines Designs ermöglicht. Die allgemeine Betrachtung von Designs mit  $p \geq 4$  Perioden folgt in Abschnitt 5.

### 4.1. Ergebnisse für Experimentsituationen mit mindestens drei Testbehandlungen

Für Designs mit  $p = 3$  Perioden und  $t \geq 3$  Testbehandlungen beträgt die Anzahl der Klassen äquivalenter Sequenzen gerade  $K = 15$ . Repräsentative Sequenzen für

#### 4. Eine globale Schranke für den $A_{tc}$ -Wert von Versuchsplänen mit drei Perioden

diese Klassen sind

$$\begin{array}{llll} s_1 = (0, 0, 0), & s_2 = (0, 0, 1), & s_3 = (0, 1, 0), & s_4 = (0, 1, 1), \\ s_5 = (0, 1, 2), & s_6 = (1, 0, 0), & s_7 = (1, 0, 1), & s_8 = (1, 0, 2), \\ s_9 = (1, 1, 0), & s_{10} = (1, 1, 1), & s_{11} = (1, 1, 2), & s_{12} = (1, 2, 0), \\ s_{13} = (1, 2, 1), & s_{14} = (1, 2, 2), & s_{15} = (1, 2, 3). \end{array}$$

Die zu den  $s_i$  äquivalenten Sequenzen erhält man in diesem Fall ausschließlich durch Umbenennung der in ihnen verwendeten Testbehandlungen. Die zur Berechnung der zugehörigen Sequenzfunktionen benötigten Größen sind leicht zu ermitteln und finden sich in den Tabellen B.1 und B.2 im Anhang. Die konkreten  $m_{ijk}$ -Werte der einzelnen Sequenzen sind in Tabelle B.3 im Anhang aufgeführt.

Die untere Schranke  $l(d^*)$  für den  $A_{tc}$ -Wert eines beliebigen Designs für  $b$  Blöcke der Länge  $p = 3$  und  $t \geq p$  Testbehandlungen lässt sich allgemein für  $t \geq p$  und allgemeines  $b$  bestimmen. Zur Förderung des Verständnisses der komplexen Beweisführung behandeln wir aber zunächst den Spezialfall  $t = p = 3$  separat:

**Theorem 1.** *Für Designs mit Blöcken der Länge  $p = 3$  und  $t = 3$  Testbehandlungen ist eine globale untere Schranke  $l^*$  für den  $A_{tc}$ -Wert eines beliebigen Designs  $d \in \Omega_{3+1,b,3}$  gegeben durch*

$$l^* := l(d^*) = \frac{128}{13} b^{-1}.$$

**Beweis :** Wir stellen fest, dass die Sequenzfunktionen der Sequenzen  $s_4, s_5, s_6, s_8, s_{12}, s_{14}$  und  $s_{15}$  einen gemeinsamen Schnittpunkt an der Stelle  $(x^*, y^*, z^*)$  mit

$$x^* = -\frac{1}{2} \quad \text{und} \quad y^* = z^* = \frac{1}{2} \tag{4.1}$$

haben. Durch einfaches Einsetzen von  $(x^*, y^*, z^*)$  in alle 15 Sequenzfunktionen lässt sich überprüfen, dass

$$H_i(x^*, y^*, z^*) \leq \frac{13}{64} = H_4(x^*, y^*, z^*) \quad \forall i \in \{1, \dots, 15\}.$$

Damit ist zunächst klar, dass  $H_4(x^*, y^*, z^*) = \max_{i \in K} H_i(x^*, y^*, z^*)$  und somit lässt sich über  $H_4(x^*, y^*, z^*)$  in jedem Fall eine Schranke für den  $A_{tc}$ -Wert herleiten. Wir wollen jedoch nachweisen, dass es sich bei dieser Schranke tatsächlich um  $l(d^*)$  handelt, weshalb wir weiter die Designfunktion  $Q_{d^*}$ , gegeben durch

$$\frac{1}{b} Q_{d^*}(x, y, z) := \sum_{i=1}^k \pi_i H_i(x, y, z),$$

#### 4.1. Ergebnisse für Experimentsituationen mit mindestens drei Testbehandlungen

mit

$$\pi_5 = \frac{1}{12}, \pi_6 = \frac{1}{8}, \pi_8 = \frac{1}{6}, \pi_{12} = \frac{5}{8} \quad \text{und} \quad \pi_i = 0 \quad \forall i \notin \{5, 6, 8, 12\}$$

betrachten. Wir erhalten, dass

$$Q_{d^*}(x, y, z) = \frac{b}{72} [(31y^2 - 31y + 37)(1+x)^2 + (11z^2 - 11z + 32)x^2].$$

Wie in Abschnitt 3.3 bestimmen wir das Minimum von  $Q_{d^*}$  durch initiale Minimierung in  $y$  und  $z$  und anschließende Minimierung in  $x$ . Dadurch erhalten wir, dass die Designfunktion  $Q_{d^*}$  ihr Minimum von  $^{13/64}b$  an der Stelle  $(x^*, y^*, z^*)$  mit  $x^*, y^*$  und  $z^*$  wie in (4.1), annimmt. Damit ist  $q_{d^*} = ^{13/64}b$  und mit  $t = 3$  ist durch

$$l^* = \frac{2}{q_{d^*}} = \frac{128}{13} b^{-1}$$

eine untere Schranke für den  $A_{tc}$ -Wert eines beliebigen Designs  $d \in \Omega_{3+1,b,3}$  gegeben und es gilt  $l^* = l(d^*)$ .  $\square$

Die in Theorem 1 formulierte Aussage können wir auf Designs mit  $p = 3$  Perioden und allgemeines  $t \geq 4$  erweitern. Es gilt die folgende Aussage:

**Theorem 2.** *Für Designs mit Blöcken der Länge  $p = 3$  und  $t \geq 4$  Testbehandlungen ist eine globale untere Schranke  $l^*$  für den  $A_{tc}$ -Wert eines beliebigen Designs  $d \in \Omega_{t+1,b,3}$  gegeben durch*

$$l^* := l(d^*) = \frac{6(t-3)^2 t^2 (t+1)^{3/2}}{(10t+9)((\sqrt{t+1}-2)t^2 - t\sqrt{t+1} + 2(\sqrt{t+1}+1))} b^{-1}$$

**Beweis :** Wie bereits im Beweis zu Satz 1 stellen wir fest, dass die Sequenzfunktionen der Sequenzen  $s_4, s_5, s_6, s_8, s_{12}, s_{14}$  und  $s_{15}$  einen gemeinsamen Schnittpunkt haben. In diesem Fall ist dieser Schnittpunkt abhängig von  $t$  und befindet sich an der Stelle  $(x^*, y^*, z^*)$  mit

$$x^* = -\frac{\sqrt{t+1}}{t-1+\sqrt{t+1}}, \quad \text{und} \quad y^* = z^* = \frac{1}{2} \quad \forall t \geq 4. \quad (4.2)$$

Der Wert der oben aufgeführten Sequenzfunktionen an dieser Stelle beträgt

$$H_4(x^*, y^*, z^*) = \frac{10t^2 - t - 9}{6(t-3)^2 t^2 (t+1)} W(t),$$

mit

$$W(t) = (t-1-\sqrt{t+1})^2 \geq 0.$$

#### 4. Eine globale Schranke für den $A_{tc}$ -Wert von Versuchsplänen mit drei Perioden

Wir berechnen weiter für jede Sequenz die Differenz der zugehörigen Sequenzfunktionen mit  $H_4$  an der Stelle des Schnittpunktes  $(x^*, y^*, z^*)$  und erhalten die folgenden Werte dieser Differenzen

$$\begin{aligned}(H_4 - H_1)(x^*, y^*, z^*) &= (H_4 - H_{10})(x^*, y^*, z^*) = \frac{3(t-1)}{2(t-3)^2 t^2} W(t) \\(H_4 - H_2)(x^*, y^*, z^*) &= (H_4 - H_9)(x^*, y^*, z^*) \\&= (H_4 - H_{11})(x^*, y^*, z^*) = \frac{(t-1)}{2(t-3)^2 t^2} W(t) \\(H_4 - H_3)(x^*, y^*, z^*) &= (H_4 - H_7)(x^*, y^*, z^*) \\&= (H_4 - H_{13})(x^*, y^*, z^*) = \frac{(t-1)}{(t-3)^2 t^2} W(t),\end{aligned}$$

sowie

$$(H_4 - H_i)(x^*, y^*, z^*) = 0 \quad \forall i = 5, 8, 12, 14, 15.$$

Da  $W(t) \geq 0$  für alle  $t \geq 4$ , sind auch alle oben aufgeführten Differenzen positiv, womit direkt die Gültigkeit von

$$H_i(x^*, y^*, z^*) \leq H_4(x^*, y^*, z^*) \quad \forall i \in \{1, \dots, 15\}$$

folgt. Damit ist wiederum klar, dass  $H_4(x^*, y^*, z^*) = \max_{i \in K} H_i(x^*, y^*, z^*)$ .

Zu zeigen bleibt nun, dass es sich bei dem ermittelten Wert tatsächlich um das Minimum von  $\max_{i \in K} H_i(x, y, z)$  handelt. Sei dafür die Designfunktion  $Q_{d^*}$  gegeben durch

$$\frac{1}{b} Q_{d^*}(x, y, z) := \sum_{i=1}^k \pi_i H_i(x, y, z),$$

mit

$$\begin{aligned}\pi_4(t) &= \frac{18 + t(20 - \sqrt{t+1} + t(4t(2\sqrt{t+1} - 5) + 11\sqrt{t+1} - 18))}{16(t-3)(t-1)(t+1)^{5/2}}, \\ \pi_6(t) &= \frac{6(-3 + 4\sqrt{t+1}) + t(t(18 + 20t - 35\sqrt{t+1}) - 7\sqrt{t+1} - 20)}{16(t-3)(t-1)(t+1)^{5/2}}, \\ \pi_{12}(t) &= \frac{-6(3 + 2\sqrt{t+1}) + t(t(18 + 20t - 23\sqrt{t+1}) - 31\sqrt{t+1} - 20)}{8(t-3)(t+1)^{5/2}}, \\ \pi_{15}(t) &= \frac{18 + t(20 - \sqrt{t+1} + t(4t(2\sqrt{t+1} - 5) + 11\sqrt{t+1} - 18))}{8(t-3)(t+1)^{5/2}}, \\ \pi_i(t) &= 0 \quad \forall i \notin \{4, 6, 12, 15\}.\end{aligned}$$

## 4.2. Ergebnisse für Experimentsituationen mit zwei Testbehandlungen

Es lässt sich leicht überprüfen, dass  $\pi_i \geq 0$  für alle  $t \geq 4$  und  $\sum_i \pi_i = 1$ . Daher ist durch  $Q_{d^*}$  tatsächlich die Designfunktion eines Designs  $d^*$  gegeben. Wie im Beweis zu Theorem 1 minimieren wir  $Q_{d^*}$  zunächst in  $y$  und  $z$  und anschließend in  $x$ . Wir erhalten, dass die Konvexkombination  $1/b Q_{d^*}$  ihr Minimum an der Stelle  $(x^*, y^*, z^*)$  mit  $x^*, y^*, z^*$  wie in (4.2) und  $\min_{x,y,z} 1/b Q_{d^*}(x, y, z) = H_4(x^*, y^*, z^*)$  annimmt. Damit ist  $q_{d^*} = b H_4(x^*, y^*, z^*)$  und für  $t \geq 4$  ist durch

$$l^* := l(d^*) = \frac{t-1}{q_{d^*}} = \frac{6(t-3)^2 t^2 (t+1)^{3/2}}{(10t+9) \left( (\sqrt{t+1}-2) t^2 - t\sqrt{t+1} + 2(\sqrt{t+1}+1) \right)} b^{-1}$$

eine untere Schranke für den  $A_{tc}$ -Wert eines beliebigen Designs  $d \in \Omega_{t+1,b,3}$  gegeben.  $\square$

## 4.2. Ergebnisse für Experimentsituationen mit zwei Testbehandlungen

Liegen bei einem Experiment nur  $t = 2$  Testbehandlungen und die Kontrolle zum Vergleich vor, so beträgt die Anzahl möglicher Sequenzklassen lediglich  $K = 14$ . Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.1 behandelten Fällen ist hier die Realisierung einer zu  $s_{15}$  äquivalenten Sequenz nicht möglich. Für die übrigen 14 Sequenzklassen ändern sich die im Anhang in den Tabellen B.1 und B.2 aufgelisteten Größen nicht, lediglich die daraus resultierenden  $m_{ijk}$ -Werte und damit die Sequenzfunktionen weichen durch den kleineren Wert von  $t = 2$  leicht ab. Gegenüber den in Abschnitt 4.1 formulierten Aussagen über die globale Schranke  $l(d^*)$  können wir in dieser Situation jedoch nur das folgende, etwas schwächere Theorem aufstellen:

**Theorem 3.** *Für Designs mit Blöcken der Länge  $p = 3$  und  $t = 2$  Testbehandlungen ist eine globale untere Schranke  $l^*$  für den  $A_{tc}$ -Wert eines beliebigen Designs  $d \in \Omega_{2+1,b,3}$  gegeben durch*

$$l^* := \frac{36}{29(2-\sqrt{3})} b^{-1} \leq l(d^*).$$

Bevor wir mit dem Beweis dieser Aussage beginnen, möchten wir kurz darauf eingehen, wieso in der untersuchten Situation kein exakter Wert für die globale untere Schranke  $l(d^*)$  hergeleitet werden kann. Wie bereits in Abschnitt 3.5 erläutert wurde, ist die Existenz einer Konvexkombination der Sequenzfunktionen mit

#### 4. Eine globale Schranke für den $A_{tc}$ -Wert von Versuchsplänen mit drei Perioden

minimalem Funktionswert  $m^* = \min_{x,y,z} \max_i H_i$  nicht in jeder Situation sichergestellt. In dem hier betrachteten Fall von  $t = 2$  Testbehandlungen bei Blöcken der Länge  $p = 3$  ist es uns nicht möglich, eine solche Konvexkombination für den von uns bestimmten Funktionswert zu finden. Dies muss zwar nicht zwangsweise bedeuten, dass der ermittelte Wert nicht das gesuchte Minimum ist, jedoch legen parallel durchgeführte numerische Untersuchungen die Vermutung nahe, dass sich das wahre Minimum an einer anderen – nicht in geschlossener Form darstellbaren – Stelle befindet. Die durchgeführten numerische Berechnungen zeigen allerdings auch, dass der von uns angegebene Funktionswert trotzdem eine gute Abschätzung der Schranke  $l(d^*)$  liefert.

**Beweis von Theorem 3 :** Wie in den Theoremen 1 und 2 in Abschnit 4.1 stellen wir fest, dass die Funktionen der Sequenzen  $s_4, s_5, s_6, s_8, s_{12}$  und  $s_{14}$  einen gemeinsamen Schnittpunkt an einer Stelle  $(x^*, y^*, z^*)$  haben. Dieser liegt im Fall von  $t = 2$  Testbehandlungen an der Stelle

$$x^* = -\frac{1}{2} \left( 3 - \sqrt{3} \right) \quad \text{und} \quad y^* = z^* = \frac{1}{2}. \quad (4.3)$$

Durch Einsetzen von  $(x^*, y^*, z^*)$  in alle 14 Sequenzfunktionen lässt sich wieder leicht überprüfen, dass

$$H_i(x^*, y^*, z^*) \leq \frac{29}{36} \left( 2 - \sqrt{3} \right) = H_4(x^*, y^*, z^*) \quad \forall i \in \{1, \dots, 14\}.$$

Damit ist  $H_4(x^*, y^*, z^*) = \max_{i \in K} H_i(x^*, y^*, z^*)$  und über  $H_4(x^*, y^*, z^*)$  lässt sich eine Abschätzung der globalen Schranke  $l(d^*)$  für den  $A_{tc}$ -Wert herleiten. Mit

$$q_{d^*} \leq b H_4(x^*, y^*, z^*)$$

erhalten wir durch

$$l^* = \frac{1}{H_4(x^*, y^*, z^*)} b^{-1} = \frac{36}{29(2 - \sqrt{3})} b^{-1} \leq l(d^*)$$

eine untere Schranke für den  $A_{tc}$ -Wert eines beliebigen Designs  $d \in \Omega_{2+1,b,3}$ .  $\square$

### 4.3. Qualität der berechneten Schranken für drei Perioden

Die in Abschnitt 4.1 und 4.2 formulierten Aussagen ermöglichen die Bestimmung globaler Schranken für den  $A_{tc}$ -Wert eines Designs für Experimentsituationen mit



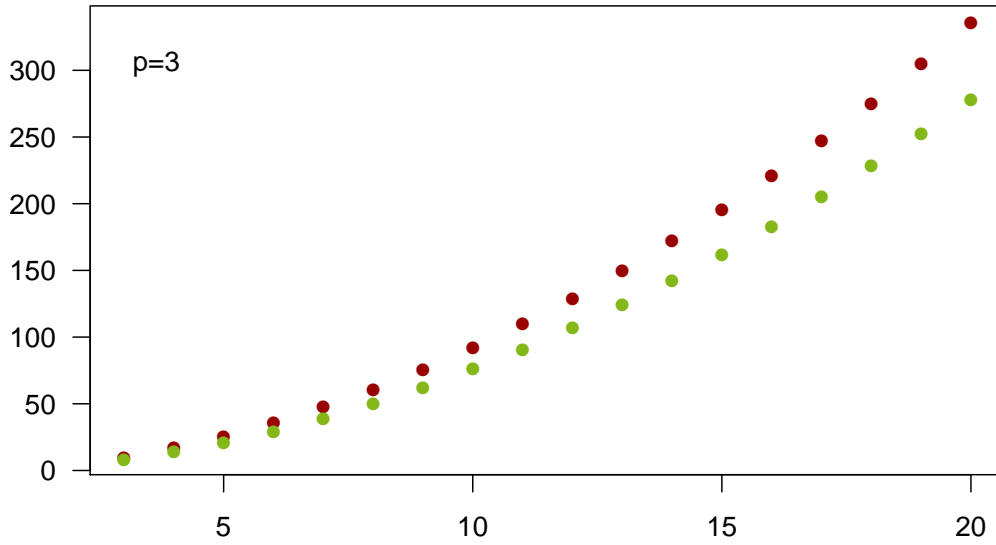


Abb. 4.1.: Werte der berechneten Schranke  $l^*$  (rot) und der naïven Schranke  $l_N$  aus dem einfachen Blockmodell (aus STUFKEN, 1988) (grün) für drei Perioden in Abhängigkeit der Anzahl Testbehandlungen.

$b$  Blöcken,  $p = 3$  Perioden und  $t \geq 2$  Testbehandlungen. Diese Schranken können insbesondere dazu genutzt werden, die Effizienz verwendeter Designs abzuschätzen. Die Bestimmung optimaler Designs ist uns mit diesen Theoremen jedoch aus verschiedenen Gründen nicht möglich. Zum einen sind die berechneten Anteile  $\pi_{di}$  im Allgemeinen nicht rational, d.h. selbst für sehr große Werte von  $b$  können wir kein exaktes Design konstruieren, welches in den gegebenen Anteilen  $\pi_{di}$  aus den Sequenzen der jeweiligen Klassen besteht. Zum anderen zeigte sich, dass die Bedingung der Periodenbalanciertheit aus Abschnitt 3 mit den hier berechneten Anteilen nicht vereinbar ist: Im Allgemeinen existiert kein (approximatives) Design, welches in den korrekten Anteilen  $\pi_{di}$  aus den Sequenzen der jeweiligen Klassen zusammengesetzt ist und gleichzeitig die Bedingung der Periodenbalanciertheit erfüllt. Zusammengefasst existiert damit jedoch kein Design, dessen  $A_{tc}$ -Wert gleich  $l(d^*)$  ist und wir können die von uns berechneten Schranke nicht für den Optimalitätsnachweis eines konkreten Versuchsplans, sondern nur zur Effizienzbestimmung nutzen. HEDAYAT und YANG (2005) konstruierten Designs, deren Optimalität sie innerhalb einer Subklasse zulässiger Versuchspläne nachweisen konnten. Desweiteren vermuteten sie, dass die von ihnen bestimmten Designs auch global eine hohe Effizienz aufweisen, konnten diese Behauptung jedoch nicht belegen. Abbildung 4.2 zeigt das von HEDAYAT und YANG (2005) für  $p = t = 3$  und  $b = 9$  Blöcke vorgestellte Design. Der  $A_{tc}$ -Wert dieses Versuchsplans im Crossover-Modell

4. Eine globale Schranke für den  $A_{tc}$ -Wert von Versuchsplänen mit drei Perioden

$$d = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 2 & 3 & 1 & 2 & 3 & 1 \\ 1 & 2 & 3 & 0 & 0 & 0 & 1 & 2 & 3 \\ 2 & 3 & 1 & 1 & 2 & 3 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Abb. 4.2.: Design aus HEDAYAT und YANG (2005) für  $b = 9$  Blöcke und  $p = t = 3$ . Jede Spalte in dem oben angegebenen Plan steht dabei für einen Block.

mit Carryover-Effekten beträgt 1.115. Beim Vergleich mit dem Wert der von uns für diese Experimentsituation berechneten Schranke  $l^* \approx 1.094$  erhalten wir eine minimale Effizienz von  $E(d) \approx 0.98$ . Dies untermauert, zumindest für diesen Versuchsplan, die Aussage von HEDAYAT und YANG (2005) über die Effizienz der von ihnen konstruierten Designs. In Abbildung 4.1 sind die Werte der berechneten globalen Schranke und der naiven Schranke für drei Perioden in Abhängigkeit der Testbehandlungsanzahl für Designs mit  $b = 1$  Block veranschaulicht. Da die Blockanzahl  $b$  bei beiden Schranken lediglich als eine Art Normierungsfaktor eingeht, ist eine Betrachtung für  $b = 1$  zum Vergleich der Schranken ausreichend. Aus der Abbildung geht deutlich hervor, dass die von uns bestimmte Schranke für  $p = 3$  Perioden und  $t \geq p$  Testbehandlungen der naiven Schranke aus dem einfachen Blockmodell (aus STUFKEN, 1988) klar überlegen ist.

## 5. Eine globale Schranke für Designs mit mehr als drei Perioden

In Abschnitt 4 haben wir für den Spezialfall von Blöcken mit  $p = 3$  Perioden und  $t \geq 2$  Testbehandlungen globale untere Schranken  $l^*$  für den  $A_{tc}$ -Wert beliebiger Designs bestimmt. In diesem Abschnitt befassen wir uns mit der Herleitung einer globalen Schranke für Versuchspläne mit allgemeiner Periodenanzahl  $p \geq 4$  und  $t \geq p - 1$  Testbehandlungen. Dabei ist es uns jedoch auf Grund der in Abschnitt 3.5 erläuterten Problematik nicht möglich, den Wert der Schranke  $l(d^*)$  exakt zu bestimmen. Wir beschränken uns daher, wie bereits in Abschnitt 4.2 im Fall von  $t = 2$  Testbehandlungen bei  $p = 3$  Perioden auf die Ermittlung einer allgemeinen Schranke  $l^* \leq l(d^*)$ , die wir für allgemeine Werte von  $t$  und  $p$  in geschlossener Form darstellen können. Dazu ist, wie bereits im letzten Abschnitt, eine Unterscheidung zwischen  $t \geq p$  und  $t = p - 1$  Testbehandlungen zu machen. Wie bereits bei den Resultaten für  $p = 3$  Perioden werden wir sehen, dass die so bestimmten Schranken im Vergleich mit der naïven Schranke aus dem einfachen Blockmodell deutlich besser abschneiden.

### 5.1. Ergebnisse für Experimentsituationen mit $t \geq p$ Testbehandlungen

Die Anzahl  $K$  der Äquivalenzklassen ist für allgemeines  $t \geq p \geq 4$  offensichtlich nur von der Anzahl  $p$  der Perioden abhängig. Im Detail sind für uns jedoch nur die ausgewählten Kandidatenklassen von Interesse, die durch jeweils eine der folgenden

## 5. Eine globale Schranke für Designs mit mehr als drei Perioden

acht Sequenzen repräsentiert werden können:

$$\begin{aligned} s_1 &= (0, 1, \dots, p-2, p-1), & s_2 &= (1, 0, 2, \dots, p-2, p-1), \\ s_3 &= (1, 2, \dots, p-1, 0), & s_4 &= (0, 1, \dots, p-2, p-2), \\ s_5 &= (1, 0, 2, \dots, p-3, p-2, p-2), & s_6 &= (1, \dots, p-2, 0, 0), \\ s_7 &= (1, 2, \dots, p-1, p-1), & s_8 &= (1, 2, 3, \dots, p). \end{aligned}$$

Eine Sequenz der Länge  $p \geq 4$ , bei der die Kontrollbehandlung in genau einer der Perioden  $2, \dots, p-1$  vorkommt, und bei der alle verbliebenen Perioden mit unterschiedlichen Testbehandlungen besetzt sind, ist hierbei stets äquivalent zu  $s_2$ . Ebenso ist eine Sequenz der Länge  $p \geq 4$ , bei der die Kontrollbehandlung in einer der Perioden  $2, \dots, p-2$  vorkommt, die beiden letzten Perioden mit der gleichen Testbehandlung besetzt sind, und alle verbliebenen Perioden mit unterschiedlichen Testbehandlungen belegt sind, äquivalent zu  $s_5$ .

Die charakteristischen Größen der oben aufgeführten Sequenzen sind einfach in Abhängigkeit der Blocklänge  $p$  zu bestimmen und in Tabelle B.4 im Anhang aufgeführt. Ihre Sequenzfunktionen haben einen gemeinsamen Schnittpunkt an einer Stelle  $(x^*, y^*, z^*)$  mit

$$x^* = -\frac{\sqrt{t+1}}{t-1+\sqrt{t+1}}, \quad \text{und} \quad y^* = z^* = \frac{1}{p-1}. \quad (5.1)$$

Durch Einsetzen ergibt sich direkt

$$H_1(x^*, y^*, z^*) = \frac{(t-1)}{(p-1)pt^2(t-3)^2(t+1)} M(t, p), \quad (5.2)$$

mit

$$M(t, p) := (t - 2p^2(t+1) + p^3(t+1)) \left( 2 - t + t^2 - 2(t-1)\sqrt{t+1} \right)$$

Insbesondere ist hierbei zu beachten, dass die in Gleichung (5.1) aufgeführte Formel für  $(x^*, y^*, z^*)$  für  $p = 3$  mit den unter Abschnitt 4 in den Gleichungen (4.1) und (4.2) für drei Perioden angegebenen Werten übereinstimmt. Ferner ist die Übereinstimmung von  $x^*$  mit der von KUNERT et al. (2008) berechneten Schnittstelle aus der Übertragung des Kushner-Ansatzes auf das dort betrachtete Modell zu bemerken.

Wir wollen nun zunächst nachweisen, dass für beliebige Werte  $t \geq p \geq 4$  die Ungleichung

$$H_i(x^*, y^*, z^*) \leq H_1(x^*, y^*, z^*) \quad \forall i \in K \quad (5.3)$$

### 5.1. Ergebnisse für Experimentsituationen mit $t \geq p$ Testbehandlungen

erfüllt ist. Dazu betrachten wir die Differenz  $\Delta_{x,y,z}(s,r)$  der Sequenzfunktionen zweier Sequenzen  $s$  und  $r$  der gleichen Länge  $p$  und für die gleiche Anzahl an Testbehandlungen  $t$ . Diese ist an der Stelle  $(x^*, y^*, z^*)$  gegeben durch

$$\begin{aligned}\Delta(s,r) &:= H_s(x^*, y^*, z^*) - H_r(x^*, y^*, z^*) \\ &= [\delta_{111}(s,r) + 2\delta_{112}(s,r)y^* + \delta_{122}(s,r)y^{*2}] (1+x^*)^2 \\ &\quad + (t-1) [\delta_{011}(s,r) + 2\delta_{012}(s,r)z^* + \delta_{022}(s,r)z^{*2}] x^{*2},\end{aligned}$$

wobei,  $\delta_{ijk}(s,r) = m_{ijk}(s) - m_{ijk}(r)$  für  $i = 0, 1$  und  $1 \leq j \leq k \leq 2$ .

Im Folgenden untersuchen wir ausgehend von einer beliebigen Sequenz  $s$  die durch einen systematischen Austausch von Behandlungen verursachte Änderung der charakteristischen Größen einer Sequenz. Hierzu ist die Unterscheidung verschiedener Fälle notwendig, da die Änderung der charakteristischen Größen von der Beschaffenheit der Startsequenz  $s$  und der Art der ausgetauschten Behandlung abhängt. In den folgenden beiden Lemmata werden Aussagen über die Differenz  $\Delta(s,r)$  für bestimmte Ausgangssequenzen  $s$  und die nach Durchführung einer klar definierten Austauschprozedur erhaltene Sequenz  $r$  formuliert:

**Lemma 2.** *Wir betrachten eine beliebige Sequenz  $s \in \mathcal{S}_{t+1,p}$ , in der nicht alle Perioden mit der gleichen Behandlung besetzt sind. Weiter komme eine der Testbehandlungen, o.B.d.A. Behandlung 1, mindestens zweimal in  $s$  vor, dabei mindestens einmal im Inneren von  $s$ , d.h. in einer der Perioden  $2, \dots, p-1$ . Dann existiert eine weitere Testbehandlung, o.B.d.A. Behandlung 2, welche nicht in  $s$  vorkommt. Wir konstruieren nun eine Sequenz  $r$  aus  $s$ , indem wir eine innenliegende Periode, welche in  $s$  mit Behandlung 1 besetzt ist, in  $r$  mit Behandlung 2 belegen und alle anderen Perioden aus  $s$  übernehmen. Die veränderte Periode wählen wir dabei so, dass entweder die vorhergehende oder die nachfolgende Periode mit einer von 1 verschiedenen Behandlung belegt ist. Für die Differenz der Sequenzklassenfunktionen von  $s$  und  $r$  an der Stelle  $(x^*, y^*, z^*)$  gilt dann*

$$\Delta(s,r) \leq 0.$$

**Beweis :** a) Wir betrachten zunächst den Fall, dass Behandlung 1 nicht in der letzten Periode von  $s$  vorkommt. In Abbildung 5.1 ist schematisch, anhand einer Beispielsequenz mit acht Perioden dargestellt, wie der in Lemma 2 beschriebene Austausch der Behandlungen 1 und 2 vorgenommen werden kann.

Da die Testbehandlungen 1 und 2 die einzigen von der Vertauschung betroffenen Behandlungen sind, können die Werte der  $\delta_{ijk}$  ausschließlich über die charakteristischen Größen dieser Behandlungen beschrieben werden. Insbesondere ist

## 5. Eine globale Schranke für Designs mit mehr als drei Perioden

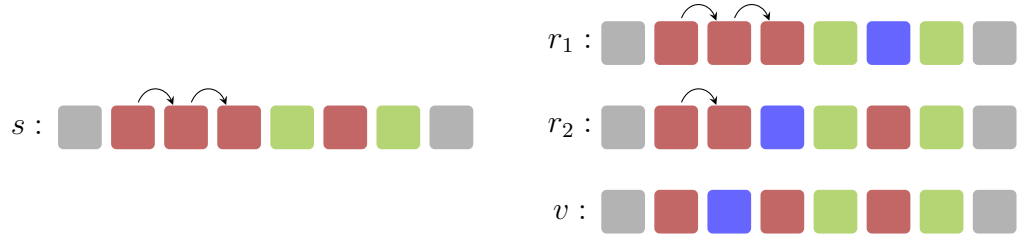


Abb. 5.1.: Veranschaulichung des Vorgehens in Lemma 2 für Situation a). Behandlung 1 (rot) wird in  $s$  durch Behandlung 2 (blau) ausgetauscht. Dabei kann entweder die allein stehende Behandlung in Periode 6 ausgetauscht werden ( $r_1$ ) oder aber eine der beiden Behandlungen auf Periode 2 oder 4 am Rand der Dreiergruppe ( $r_2$ ). Die auf Periode 3 liegende Behandlung darf nicht ausgetauscht werden, da beide benachbarten Perioden mit der gleichen Behandlung besetzt sind ( $v$ ). In dieser Abbildung erkennt man zudem sehr gut die Notwendigkeit der Fallunterscheidung im Beweis von a) für den Wert der Carryover-Größen (Pfeile).

von der durchgeführten Vertauschung keine Kontrollbehandlung betroffen, weshalb leicht einzusehen ist, dass

$$\delta_{011}(s, r) = \delta_{012}(s, r) = \delta_{022}(s, r) = 0.$$

Für die Häufigkeits-Größen der Testbehandlungen ergibt sich dagegen mit

$$\begin{aligned} n_{1s} - n_{1r} &= \bar{n}_{1s} - \bar{n}_{1r} = \hat{n}_{1s} - \hat{n}_{1r} = 1 & \text{und} \\ n_{2s} - n_{2r} &= \bar{n}_{2s} - \bar{n}_{2r} = \hat{n}_{2s} - \hat{n}_{2r} = -1 \end{aligned}$$

die Gültigkeit von

$$\sum_{i=1}^t (n_{is} - n_{ir}) = \sum_{i=1}^t (\bar{n}_{is} - \bar{n}_{ir}) = \sum_{i=1}^t (\hat{n}_{is} - \hat{n}_{ir}) = 0.$$

Für die Quadrat-Größen ergeben sich durch die Vorgabe der minimalen Häufigkeit von Behandlung 1 in  $s$  mit

$$\begin{aligned} n_{1s}^2 - n_{1r}^2 &= \bar{n}_{1s}^2 - \bar{n}_{1r}^2 = n_{1s}\bar{n}_{1s} - n_{1r}\bar{n}_{1r} = 2n_{1s} - 1 & \text{und} \\ n_{2s}^2 - n_{2r}^2 &= \bar{n}_{2s}^2 - \bar{n}_{2r}^2 = n_{2s}\bar{n}_{2s} - n_{2r}\bar{n}_{2r} = -1 \end{aligned}$$

die Werte

$$\sum_{i=1}^t (n_{is}^2 - n_{ir}^2) = \sum_{i=1}^t (\bar{n}_{is}^2 - \bar{n}_{ir}^2) = \sum_{i=1}^t (n_{is}\bar{n}_{is} - n_{ir}\bar{n}_{ir}) = 2(n_{1s} - 1).$$

### 5.1. Ergebnisse für Experimentsituationen mit $t \geq p$ Testbehandlungen

Die Veränderung der Carryover-Größe  $\sum \check{n}_{is}$  ist abhängig von der Lage der ausgetauschten Behandlung in  $s$ . Wir unterscheiden zwei Fälle:

**Fall 1:** Ist keine der Nachbarperioden mit der gleichen Testbehandlung 1 belegt, so ändert sich der Wert der Carryover-Größe durch die Vertauschung nicht und wir erhalten

$$\sum_{i=1}^t (\check{n}_{is} - \check{n}_{ir}) = 0.$$

**Fall 2:** Belegt die auszutauschende Behandlung 1 eine Periode, deren vorhergehende oder nachfolgende Periode ebenfalls mit Behandlung 1 besetzt ist, so reduziert sich der Wert der Carryover-Größe in  $r$  gegenüber  $s$  um Eins und wir erhalten

$$\sum_{i=1}^t (\check{n}_{is} - \check{n}_{ir}) = 1.$$

Durch Einsetzen dieser Größen in die in Abschnitt 3.7 angegebene Gleichung für die allgemeine Form der  $m_{ijk}$  erhalten wir nach einigen einfachen Termumformungen

$$\delta_{111}(s, r) = -2 \frac{1}{(t-1)p} (n_{1s} - 1) \quad \text{und} \quad \delta_{122}(s, r) = -2 \frac{1}{(t-1)p} (n_{1s} - 1).$$

Für  $\delta_{112}(s, r)$  ergibt sich unter Berücksichtigung der beiden möglichen Ausprägungen der Carryover-Größe entweder (Fall 1):

$$\delta_{112}(s, r) = -2 \frac{1}{(t-1)p} (n_{1s} - 1),$$

oder (Fall 2):

$$\delta_{112}(s, r) = \frac{1}{t-1} - 2 \frac{1}{(t-1)p} (n_{1s} - 1).$$

Einsetzen der berechneten Größen in die Differenz der Sequenzklassenfunktionen liefert (Fall 1):

$$\Delta(s, r) = - \frac{2(n_{1s} - 1)p(t-1) (1 - t + \sqrt{t+1})^2}{(p-1)^2(t-3)^2t^2}$$

oder (Fall 2):

$$\Delta(s, r) = - \frac{2((n_{1s} - 2)p + 1)(t-1) (1 - t + \sqrt{t+1})^2}{(p-1)^2(t-3)^2t^2}.$$

Wegen  $n_{1s} \geq 2$  erhalten wir in beiden Fällen  $\Delta(s, r) \leq 0$ .

5. Eine globale Schranke für Designs mit mehr als drei Perioden

- b) Ist die letzte Periode in  $s$  mit Behandlung 1 belegt, so ergeben sich lediglich bei den Quadrat-Größen gegenüber den in Teil a) aufgeführten Werten einige Änderungen. Mit

$$n_{1s}^2 - n_{1r}^2 = 2n_{1s} - 1, \quad \bar{n}_{1s}^2 - \bar{n}_{1r}^2 = 2n_{1s} - 3 \quad \text{und} \quad n_{1s}\bar{n}_{1s} - n_{1r}\bar{n}_{1r} = 2n_{1s} - 2,$$

sowie

$$n_{2s}^2 - n_{2r}^2 = \bar{n}_{2s}^2 - \bar{n}_{2r}^2 = n_{2s}\bar{n}_{2s} - n_{2r}\bar{n}_{2r} = -1$$

erhalten wir

$$\sum_{i=1}^t (n_{1s}^2 - n_{1r}^2) = 2(n_{1s} - 1), \quad \sum_{i=1}^t (\bar{n}_{1s}^2 - \bar{n}_{1r}^2) = 2(n_{1s} - 2)$$

und

$$\sum_{i=1}^t (n_{is}\bar{n}_{1s} - n_{ir}\bar{n}_{1r}) = 2n_{1s} - 3.$$

Alle übrigen Größen bleiben gegenüber a) unverändert und wir erhalten zunächst

$$\delta_{011}(s, r) = \delta_{012}(s, r) = \delta_{022}(s, r) = 0.$$

Ferner sind

$$\delta_{111}(s, r) = -2 \frac{1}{(t-1)p} (n_{1s} - 1) \quad \text{und} \quad \delta_{122}(s, r) = -2 \frac{1}{(t-1)p} (n_{1s} - 2),$$

sowie (Fall 1):

$$\delta_{112}(s, r) = -\frac{1}{(t-1)p} (2n_{1s} - 3),$$

bzw. (Fall 2):

$$\delta_{112}(s, r) = \frac{1}{t-1} - \frac{1}{(t-1)p} (2n_{1s} - 3).$$

Durch Einsetzen der berechneten Größen in die Differenz der Sequenzklassenfunktionen erhalten wir entweder (Fall 1):

$$\Delta(s, r) = -\frac{2((n_{1s} - 1)p - 1)(t-1)(1-t+\sqrt{t+1})^2}{(p-1)^2(t-3)^2t^2}.$$

oder (Fall 2):

$$\Delta(s, r) = -\frac{2(n_{1s} - 2)p(t-1)(1-t+\sqrt{t+1})^2}{(p-1)^2(t-3)^2t^2}.$$

Wie in Teil a) folgt mit  $n_{1s} \geq 2$  in beiden Fällen die Gültigkeit von  $\Delta(s, r) \leq 0$ .

□



### 5.1. Ergebnisse für Experimentsituationen mit $t \geq p$ Testbehandlungen

**Lemma 3.** *Wir betrachten die gleiche Situation wie in Lemma 2, nehmen dabei jedoch an, dass die Kontrollbehandlung mindestens zweimal in  $s$  vorkommt, dabei mindestens einmal auf einer der innenliegenden Perioden. Analog zum Vorgehen in Lemma 2 wählen wir eine der innenliegenden Perioden in  $s$ , welche mit der Kontrollbehandlung besetzt ist, wobei entweder die vorhergehende oder die nachfolgende Periode mit einer Testbehandlung besetzt sein muss. Diese Kontrollbehandlung ersetzen wir durch eine Testbehandlung, die bisher nicht in  $s$  vorkam, o.B.d.A. Behandlung 1, und erhalten so eine neue Sequenz  $r$ . Für die Differenz der Sequenzklassenfunktionen von  $s$  und  $r$  an der Stelle  $(x^*, y^*, z^*)$  gilt dann*

$$\Delta(s, r) \leq 0.$$

**Beweis :** Der Beweis dieses Lemmas verläuft im Wesentlichen analog zu dem Beweis von Lemma 2. Da hierbei jedoch sowohl eine Testbehandlung als auch eine Kontrollbehandlung von der durchgeführten Vertauschung betroffen sind, ergeben sich andere Werte für die Differenzen der charakteristischen Größen der Ausgangs- und Endsequenzen.

- a) Analog zum Vorgehen im Beweis zu Lemma 2 betrachten wir zunächst den Fall, dass die letzte Periode der Sequenz  $s$  nicht mit der Kontrollbehandlung belegt ist. In Abbildung 5.2 ist diese Situation anhand einer Beispielsequenz mit acht Perioden veranschaulicht.

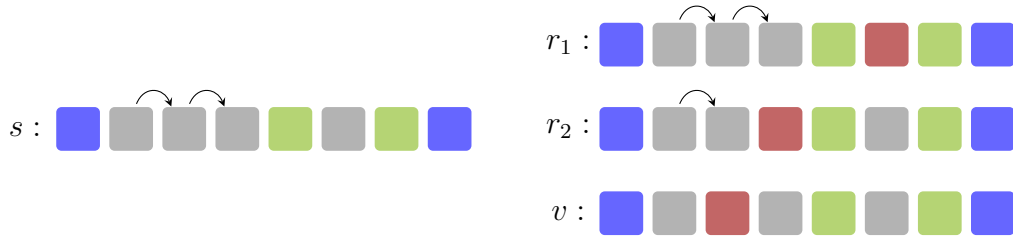


Abb. 5.2.: Veranschaulichung des Vorgehens in Lemma 3 für Situation a). Die Kontrollbehandlung (grau) wird in  $s$  durch Behandlung 1 (rot) ausgetauscht. Dabei kann entweder die allein stehende Behandlung in Periode 6 ausgetauscht werden ( $r_1$ ) oder aber eine der beiden Behandlungen auf Periode 2 oder 4 am Rand der Dreiergruppe ( $r_2$ ). Die auf Periode 3 liegende Behandlung darf nicht ausgetauscht werden, da beide benachbarten Perioden ebenfalls mit einer Kontrollbehandlung besetzt sind ( $v$ ). Auch in dieser Abbildung wird wieder deutlich, warum für den Wert der Carryover-Größen eine Fallunterscheidung notwendig ist (Pfeile).

## 5. Eine globale Schranke für Designs mit mehr als drei Perioden

Für die charakteristischen Größen der Kontrollbehandlung erhalten wir analog zu den Werten von Behandlung 1 im Beweis zu Lemma 2 a) direkt, dass

$$\begin{aligned} n_{0s} - n_{0r} &= \bar{n}_{0s} - \bar{n}_{0r} = \hat{n}_{0s} - \hat{n}_{0r} = 1 \quad \text{und} \\ n_{0s}^2 - n_{0r}^2 &= \bar{n}_{0s}^2 - \bar{n}_{0r}^2 = n_{0s}\bar{n}_{0s} - n_{0r}\bar{n}_{0r} = 2n_{0s} - 1. \end{aligned}$$

Für die Carryover-Größe unterscheiden wir auch hier wieder zwei Fälle:

**Fall 1:** Ist keine der Nachbarperioden der auszutauschenden Kontrollbehandlung mit einer Kontrolle besetzt, so ist

$$\check{n}_{0s} - \check{n}_{0r} = 0.$$

**Fall 2:** Ist eine der beiden Nachbarperioden der auszutauschenden Kontrollbehandlung mit einer Kontrolle besetzt, so ist

$$\check{n}_{0s} - \check{n}_{0r} = 1.$$

Für die Größen der Testbehandlungen erhalten wir dagegen direkt

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^t (n_{is} - n_{ir}) &= \sum_{i=1}^t (\bar{n}_{is} - \bar{n}_{ir}) = \sum_{i=1}^t (\hat{n}_{is} - \hat{n}_{ir}) = -1 \quad \text{und} \\ \sum_{i=1}^t (n_{is}^2 - n_{ir}^2) &= \sum_{i=1}^t (\bar{n}_{is}^2 - \bar{n}_{ir}^2) = \sum_{i=1}^t (n_{is}\bar{n}_{is} - n_{ir}\bar{n}_{ir}) = -1, \end{aligned}$$

sowie

$$\sum_{i=1}^t (\check{n}_{is} - \check{n}_{ir}) = 0.$$

Einsetzen dieser Werte liefert

$$\delta_{011}(s, r) = \frac{1}{t} \left( 1 - \frac{1}{p}(2n_{0s} - 1) \right)$$

und

$$\delta_{022}(s, r) = \frac{1}{t} \left( 1 - \frac{1}{p}(2n_{0s} - 1) - \frac{2}{(t+1)p} \right),$$

sowie

$$\begin{aligned} \delta_{111}(s, r) &= \frac{1}{t-1} \left[ -1 + \frac{1}{p} - \frac{1}{t} \left( 1 - \frac{1}{p}(2n_{0s} - 1) \right) \right] \quad \text{und} \\ \delta_{122}(s, r) &= \frac{1}{t-1} \left[ -1 + \frac{1}{p} + \frac{2}{(t+1)p} - \frac{1}{t} \left( 1 - \frac{1}{p}(2n_{0s} - 1) - \frac{2}{(t+1)p} \right) \right]. \end{aligned}$$

### 5.1. Ergebnisse für Experimentsituationen mit $t \geq p$ Testbehandlungen

Für  $\delta_{012}$  und  $\delta_{112}$  ergibt sich unter Berücksichtigung der beiden möglichen Ausprägungen der Carryover-Größe für die Kontrolle entweder (Fall 1):

$$\begin{aligned}\delta_{012}(s, r) &= \frac{1}{t} \left( -\frac{1}{p}(2n_{0s} - 1) - \frac{1}{(t+1)p} \right) \quad \text{und} \\ \delta_{112}(s, r) &= \frac{1}{t-1} \left[ \frac{1}{p} + \frac{1}{(t+1)p} - \frac{1}{t} \left( -\frac{1}{p}(2n_{0s} - 1) - \frac{1}{(t+1)p} \right) \right],\end{aligned}$$

oder (Fall 2):

$$\begin{aligned}\delta_{012}(s, r) &= \frac{1}{t} \left( 1 - \frac{1}{p}(2n_{0s} - 1) - \frac{1}{(t+1)p} \right) \quad \text{und} \\ \delta_{112}(s, r) &= \frac{1}{t-1} \left[ \frac{1}{p} + \frac{1}{(t+1)p} - \frac{1}{t} \left( 1 - \frac{1}{p}(2n_{0s} - 1) - \frac{1}{(t+1)p} \right) \right].\end{aligned}$$

Einsetzen der berechneten Größen in die Differenz der Sequenzklassenfunktionen liefert hier (Fall 1):

$$\begin{aligned}\Delta(s, r) &= 2U(t, p) \times \\ &\quad \times (p(-(t+1) + p((t+2) + (n_{0s} - 1)p(t+1))) + (1 - 2p)),\end{aligned}$$

oder (Fall 2):

$$\begin{aligned}\Delta(s, r) &= 2U(t, p) \times \\ &\quad \times (p(-(t+1) + p((2t+3) + (n_{0s} - 2)p(t+1))) + (1 - 2p)),\end{aligned}$$

wobei

$$U(t, p) := \frac{(t-1)(t-t^2-2+2(t-1)\sqrt{t+1})}{(p-1)^2 p^2 (t-3)^2 t^2 (t+1)}. \quad (5.4)$$

Unter Verwendung der Abschätzung  $\sqrt{t+1} \leq t/2$  für  $t \geq 5$  und durch Einsetzen für  $t = 4$  können wir leicht zeigen, dass  $U(t, p) \leq 0$  für alle  $t \geq 4$ . Damit erhalten wir mit einigen Termumformungen wegen  $n_{0s} \geq 2$  für beide Fälle die Gültigkeit von  $\Delta(s, r) \leq 0$ .

- b) Ist die letzte Periode in  $s$  mit einer Kontrollbehandlung besetzt, so ergeben sich, wie bereits in Teil b) von Lemma 2, lediglich bei den Quadrat-Größen der Kontrolle einige Änderungen gegenüber den in Teil a) aufgeführten Werten. Im Detail erhalten wir

$$n_{0s}^2 - n_{0r}^2 = 2n_{0s} - 1, \quad \bar{n}_{0s}^2 - \bar{n}_{0r}^2 = 2n_{0s} - 3$$

und

$$n_{0s}\bar{n}_{0s} - n_{0r}\bar{n}_{0r} = 2n_{0s} - 2.$$

## 5. Eine globale Schranke für Designs mit mehr als drei Perioden

Alle übrigen Größen, sowohl für die Kontrolle als auch für die Testbehandlungen, sind wie im Beweis von Teil a) angegeben. Einsetzen der berechneten Werte liefert

$$\delta_{011}(s, r) = \frac{1}{t} \left( 1 - \frac{1}{p}(2n_{0s} - 1) \right) \quad \text{und} \\ \delta_{022}(s, r) = \frac{1}{t} \left[ 1 - \frac{1}{p}(2n_{0s} - 3) - \frac{2}{(t+1)p} \right],$$

sowie

$$\delta_{111}(s, r) = \frac{1}{t-1} \left[ -1 + \frac{1}{p} - \frac{1}{t} \left( 1 - \frac{1}{p}(2n_{0s} - 1) \right) \right] \quad \text{und} \\ \delta_{122}(s, r) = \frac{1}{t-1} \left[ -1 + \frac{1}{p} + \frac{2}{(t+1)p} - \frac{1}{t} \left( 1 - \frac{1}{p}(2n_{0s} - 3) - \frac{2}{(t+1)p} \right) \right].$$

Für  $\delta_{012}(s, r)$  und  $\delta_{121}(s, r)$  ergibt sich wieder unter Berücksichtigung der zwei möglichen Ausprägungen der Carryover-Größe entweder (Fall 1):

$$\delta_{012}(s, r) = \frac{1}{t} \left( -\frac{1}{p}(2n_{0s} - 2) - \frac{1}{(t+1)p} \right) \quad \text{und} \\ \delta_{112}(s, r) = \frac{1}{t-1} \left[ \frac{1}{p} + \frac{1}{(t+1)p} - \frac{1}{t} \left( -\frac{1}{p}(2n_{0s} - 2) - \frac{1}{(t+1)p} \right) \right],$$

oder (Fall 2):

$$\delta_{012}(s, r) = \frac{1}{t} \left( 1 - \frac{1}{p}(2n_{0s} - 2) - \frac{1}{(t+1)p} \right) \quad \text{und} \\ \delta_{112}(s, r) = \frac{1}{t-1} \left[ \frac{1}{p} + \frac{1}{(t+1)p} - \frac{1}{t} \left( 1 - \frac{1}{p}(2n_{0s} - 2) - \frac{1}{(t+1)p} \right) \right].$$

Durch Einsetzen der berechneten Größen in die Differenz der Sequenzklassenfunktionen erhalten wir entweder (Fall 1):

$$\Delta(s, r) = U(t, p) \times \\ \times (p(-2(t+1) + p((t+3) + 2(n_{0s} - 1)p(t+1))) + 2(1 - 2p)),$$

oder (Fall 2):

$$\Delta(s, r) = U(t, p) 2(n_0 - 2)p^3(t-1)$$

mit  $U(t, p)$  wie in Gleichung (5.4). Analog zu a) lässt sich nun in beiden Fällen unter Berücksichtigung von  $n_{0s} \geq 2$  und mit Hilfe einiger einfacher Termumformungen die Gültigkeit von  $\Delta(s, r) \leq 0$  nachweisen.

□

Ausgehend von einer beliebigen Sequenz  $s$  lassen sich die in Lemma 2 und 3 aufgeführten Vertauschungen von Behandlungen so lange iterativ durchführen, bis die resultierende Sequenz  $r$  keine der in den beiden Sätzen genannten Voraussetzungen erfüllt. Dabei erhält man nach jedem Schritt eine Sequenz  $r$ , deren Funktionswert an der Stelle  $(x^*, y^*, z^*)$  nicht kleiner ist als der Wert der vorhergehenden Sequenz  $s$ . Ist bereits die Ausgangssequenz so, dass alle Perioden mit der gleichen Behandlung belegt sind, so darf keine der beschriebenen Vertauschungen vorgenommen werden und in der resultierenden Sequenz sind wieder alle Perioden mit der gleichen Behandlung besetzt. Für jede Ausgangssequenz  $s$  lässt sich die final resultierende Sequenz  $r$  daher einer von fünf Kategorien zuordnen:

- 1) jede Periode in  $r$  ist mit der gleichen Behandlung besetzt,
- 2)  $r$  ist äquivalent zu einer der Sequenzen  $s_1, s_2, s_3$  und  $s_8$ ,
- 3)  $r$  ist äquivalent zu  $u = (1, 2, \dots, p-1, 1)$ ,
- 4)  $r$  ist äquivalent zu  $v = (1, 2, \dots, 0, \dots, p-2, 1)$  oder
- 5)  $r$  ist äquivalent zu  $w = (0, 1, \dots, p-2, 0)$ .

Für diese Äquivalenzklassen können wir ebenfalls nachweisen, dass die zugehörigen Funktionen an der Stelle  $(x^*, y^*, z^*)$  höchstens so große Werte annehmen wie der von uns bestimmte Wert im Schnittpunkt der Sequenzen  $s_1, \dots, s_8$ . Dazu untersuchen wir in dem folgenden Lemma zunächst die Differenz der Sequenzfunktionen der Sequenzen  $u$  und  $s_8$ ,  $v$  und  $s_2$  bzw.  $w$  und  $s_3$ .

**Lemma 4.** *Für die Sequenzen  $u = (1, 2, \dots, p-1, 1)$ ,  $v = (1, 2, \dots, 0, \dots, p-2, 1)$  und  $w = (0, 1, \dots, p-2, 0)$ , sowie  $s_8 = (1, 2, 3, \dots, p)$ ,  $s_2 = (1, 2, \dots, 0, \dots, p-1)$  und  $s_1 = (0, 1, \dots, p-2, p-1)$  gilt:*

$$\Delta(u, s_8) \leq 0, \quad \Delta(v, s_2) \leq 0 \quad \text{und} \quad \Delta(w, s_1) \leq 0.$$

**Beweis :** a) Wir betrachten zunächst die Sequenzen  $u$  und  $s_8$ . In Abbildung 5.3 sind diese für  $p = 5$  Perioden dargestellt.

5. Eine globale Schranke für Designs mit mehr als drei Perioden



Abb. 5.3.: Veranschaulichung der Sequenzen  $u$  und  $s_8$  für  $p = 5$  Perioden. Die beiden Sequenzen unterscheiden sich lediglich in der letzten Periode.

Die charakteristischen Größen der Testbehandlungen von  $u$  sind

$$\sum_{i=1}^t n_{iu} = p, \quad \sum_{i=1}^t \bar{n}_{iu} = p - 1, \quad \sum_{i=1}^t \hat{n}_{iu} = p - 1, \quad \sum_{i=1}^t \check{n}_{iu} = 0,$$

sowie

$$\sum_{i=1}^t n_{iu}^2 = p + 2, \quad \sum_{i=1}^t \bar{n}_{iu}^2 = p - 1, \quad \text{und} \quad \sum_{i=1}^t n_{iu} \bar{n}_{iu} = p.$$

Da in  $u$  keine Kontrollbehandlung vorkommt, sind alle charakteristischen Größen der Kontrollbehandlung gleich Null. Mit den in Tabelle B.4 im Anhang aufgeführten Größen von  $s_8$  erhalten wir daher

$$\delta_{011}(u, s_8) = \delta_{012}(u, s_8) = \delta_{022}(u, s_8) = 0,$$

sowie

$$\delta_{111}(u, s_8) = -\frac{2}{(t-1)p}, \quad \delta_{112}(u, s_8) = -\frac{1}{(t-1)p},$$

und

$$\delta_{122}(u, s_8) = -\frac{3}{(t-1)p}.$$

Damit ergibt sich mittels einiger einfacher Termumformungen für die Differenz der Sequenzfunktionen direkt

$$\Delta(u, s_8) = -\frac{(2p^2 - 2p + 3)(t-1)(1-t+\sqrt{t+1})^2}{(p-1)^2 p (t-3)^2 t^2} \leq 0.$$

- b) Wir betrachten nun die Sequenzen  $v$  und  $s_2$ , die in Abbildung 5.4 für  $p = 5$  Perioden dargestellt sind.



Abb. 5.4.: Veranschaulichung der Sequenzen  $v$  und  $s_2$  für  $p = 5$  Perioden. Die beiden Sequenzen unterscheiden sich lediglich in der letzten Periode.

### 5.1. Ergebnisse für Experimentsituationen mit $t \geq p$ Testbehandlungen

Im Gegensatz zu  $u$  kommt in  $v$  die Kontrolle genau einmal – im Inneren von  $v$  – vor. Da dies jedoch auch für die Sequenz  $s_2$  gilt und sich die charakteristischen Größen für die Kontrolle daher in der Differenzbildung aufheben, sind auch in diesem Fall nur die charakteristischen Größen der Testbehandlungen von Interesse. Diese fallen gegenüber der entsprechenden Größen der Sequenz  $u$  mit Ausnahme der Carryover-Größe um Eins geringer aus, da die Kontrolle genau eine Periode im Inneren von  $u$  besetzt. Die Carryover-Größe der Testbehandlungen beträgt für beide Sequenzen Null. Mit den in Tabelle B.4 im Anhang aufgeführten Größen von  $s_2$  erhalten wir nun

$$\delta_{011}(v, s_2) = \delta_{012}(v, s_2) = \delta_{022}(v, s_2) = 0,$$

sowie

$$\delta_{111}(v, s_2) = -\frac{2}{(t-1)p}, \quad \delta_{112}(v, s_2) = -\frac{1}{(t-1)p},$$

und

$$\delta_{122}(v, s_2) = 0.$$

Damit ergibt sich nach einfachen algebraischen Umformungen für die Differenz der Sequenzfunktionen, dass

$$\Delta(u, s_2) = -\frac{2(t-1)(1-t+\sqrt{t+1})^2}{(p-1)^2 p (t-3)^2 t^2} \leq 0.$$

- c) Wir betrachten abschließend die Sequenzen  $w$  und  $s_1$ . Diese sind in Abbildung 5.5 für  $p = 5$  Perioden veranschaulicht.



Abb. 5.5.: Veranschaulichung der Sequenzen  $w$  und  $s_1$  für  $p = 5$  Perioden. Die beiden Sequenzen unterscheiden sich lediglich in der letzten Periode.

Im Gegensatz zu den in a) und b) betrachteten Fällen unterscheiden sich die hier betrachteten Sequenzen sowohl über ihre charakteristischen Größen für die Kontrolle, als auch über die der Testbehandlungen. Für die Sequenz  $w$  sind diese

$$\sum_{i=1}^t n_{iw} = p-2, \quad \sum_{i=1}^t \bar{n}_{iw} = p-2, \quad \sum_{i=1}^t \hat{n}_{iw} = p-2, \quad \sum_{i=1}^t \check{n}_{iw} = 0,$$

5. Eine globale Schranke für Designs mit mehr als drei Perioden

und

$$\sum_{i=1}^t n_{iw}^2 = p - 2, \quad \sum_{i=1}^t \bar{n}_{iw}^2 = p - 2, \quad \sum_{i=1}^t n_{iw} \bar{n}_{iw} = p - 2,$$

sowie

$$n_{0w} = 2, \quad \bar{n}_{0w} = 1, \quad \hat{n}_{0w} = 1, \quad \check{n}_{0w} = 0,$$

und

$$n_{0w}^2 = 4, \quad \bar{n}_{0w}^2 = 1 \quad \text{und} \quad n_{0w} \bar{n}_{0w} = 2.$$

Zusammen mit den in Tabelle B.4 im Anhang aufgeführten Größen von  $s_1$  erhalten wir

$$\delta_{011}(w, s_1) = \frac{p-3}{tp}, \quad \delta_{012}(w, s_1) = \frac{p-3-2t}{p(t^2+t)},$$

und

$$\delta_{022}(w, s_1) = \frac{p-3-t+pt}{p(t^2+t)},$$

sowie

$$\delta_{111}(w, s_1) = \frac{(t+3)-p(t+1)}{p(t-1)t}, \quad \delta_{112}(w, s_1) = \frac{(t+3)-p}{p(t-1)t},$$

und

$$\delta_{122}(w, s_1) = \frac{(t+3)-p(t+1)}{p(t-1)t}.$$

Damit ergibt sich mit der bekannten Abschätzung  $\sqrt{t+1} \leq t/2$  für  $t \geq 5$  als Differenz der Sequenzfunktionen

$$\Delta(w, s_1) = - \frac{2(t-1)(2-t+t^2-2(t-1)\sqrt{t+1})}{(p-1)(t-3)^2 t^2} \leq 0.$$

□

Lemma 4 entnehmen wir, dass eine zu  $u, v$  oder  $w$  äquivalente Sequenz an der Stelle  $(x^*, y^*, z^*)$  einen Funktionswert hat, der maximal so groß ist, wie der Funktionswert im Schnittpunkt der Kandidatensequenzen  $s_1, \dots, s_8$ . Eine analoge Aussage lässt sich auch für solche Sequenzen treffen, bei denen alle Perioden mit der gleichen Behandlung belegt sind:



### 5.1. Ergebnisse für Experimentsituationen mit $t \geq p$ Testbehandlungen

**Lemma 5.** *Es sei  $r_1 = (1, \dots, 1)$  und  $r_2 = (0, \dots, 0)$ , sowie  $s_8 = (1, \dots, p)$ . Dann gilt*

$$\Delta(r_1, s_8) \leq 0 \quad \text{und} \quad \Delta(r_2, s_8) \leq 0.$$

**Beweis :** a) Wir betrachten zunächst die Sequenzen  $r_1$  und  $s_8$ , dargestellt in Abbildung 5.6 für Sequenzen mit  $p = 5$  Perioden.



Abb. 5.6.: Veranschaulichung der Sequenzen  $r_1$  und  $s_8$  für  $p = 5$  Perioden.

Die charakteristischen Größen für die Testbehandlungen von  $r_1$  sind

$$\sum_{i=1}^t n_{ir_1} = p, \quad \sum_{i=1}^t \bar{n}_{ir_1} = p, \quad \sum_{i=1}^t \hat{n}_{ir_1} = p, \quad \sum_{i=1}^t \check{n}_{ir_1} = p - 1,$$

sowie

$$\sum_{i=1}^t n_{ir_1}^2 = p^2, \quad \sum_{i=1}^t \bar{n}_{ir_1}^2 = (p - 1)^2, \quad \text{und} \quad \sum_{i=1}^t n_{ir_1} \bar{n}_{ir_1} = p(p - 1).$$

Da die Kontrolle in  $r_1$  nicht vorkommt, sind alle übrigen Größen gleich Null. Mit den in Tabelle B.4 im Anhang aufgeführten Größen von  $s_8$  erhalten wir

$$\delta_{011}(r_1, s_8) = \delta_{012}(r_1, s_8) = \delta_{022}(r_1, s_8) = 0,$$

sowie

$$\delta_{111}(r_1, s_8) = -\frac{p-1}{t-1}, \quad \delta_{112}(r_1, s_8) = -\frac{p-1}{p(t-1)}$$

und

$$\delta_{122}(r_1, s_8) = -\frac{p^2 - 3p + 2}{p(t-1)}.$$

Damit ergibt sich über einiger algebraische Umformungen für die Differenz der Sequenzfunktionen direkt

$$\Delta(u, s_8) = -\frac{(p-2)p(t-1)(1-t+\sqrt{t+1})^2}{(p-1)(t-3)^2 t^2} \leq 0.$$

5. Eine globale Schranke für Designs mit mehr als drei Perioden



Abb. 5.7.: Veranschaulichung der Sequenzen  $r_1$  und  $s_8$  für  $p = 5$  Perioden.

- b) Wir betrachten nun die Sequenzen  $r_2$  und  $s_8$ , die in Abbildung 5.7 für  $p = 5$  Perioden dargestellt sind.

Die charakteristischen Größen für die Kontrollbehandlung von  $r_2$  sind

$$n_{0r_2} = p, \quad \bar{n}_{0r_2} = p, \quad \hat{n}_{0r_2} = p, \quad \check{n}_{0r_2} = p - 1,$$

sowie

$$n_{0r_2}^2 = p^2, \quad \bar{n}_{0r_2}^2 = (p - 1)^2 \quad \text{und} \quad n_{0r_2} \bar{n}_{0r_2} = p(p - 1).$$

Da in  $r_2$  keine Testbehandlungen vorkommen, sind alle übrigen Größen gleich Null. Mit den in Tabelle B.4 im Anhang aufgeführten Größen von  $s_8$  erhalten wir

$$\delta_{011}(r_1, s_8) = \delta_{012}(r_1, s_8) = 0 \quad \text{und} \quad \delta_{022}(r_1, s_8) = \frac{(p - 1)(t - 1)}{pt(t + 1)},$$

sowie

$$\delta_{111}(r_1, s_8) = \frac{p - 1}{t - 1}, \quad \delta_{112}(r_1, s_8) = \frac{p - 1}{p(t - 1)},$$

und

$$\delta_{122}(r_1, s_8) = - \frac{(p - 1)(t(p - 1) - 1)}{pt(t - 1)}.$$

Unter Verwendung der Abschätzung  $\sqrt{t + 1} \leq t/2$  ergibt sich damit die Gültigkeit von

$$\Delta(u, s_8) = \frac{(p - 2)p(t - 1) (-2 + t - t^2 + 2(t - 1)\sqrt{t + 1})}{(p - 1)(t - 3)^2 t^2} \leq 0.$$

□

Zusammengefasst führen die Lemmata 2 – 5 zu dem folgenden Ergebnis:

**Satz 1.** Sei  $s \in \mathcal{S}_{t+1,p}$  beliebig,  $s_1 = (0, 1, \dots, p - 2, p - 1)$  und  $x^*$ ,  $y^*$  und  $z^*$  wie in Gleichung (5.1). Dann gilt

$$H_s(x^*, y^*, z^*) \leq H_{s_1}(x^*, y^*, z^*).$$

### 5.1. Ergebnisse für Experimentsituationen mit $t \geq p$ Testbehandlungen

**Beweis :** Wir betrachten eine beliebige Sequenz  $s \in \mathcal{S}_{t+1,p}$ . Die in Lemma 2 und 3 beschriebenen Austauschprozeduren können solange iterativ durchgeführt werden, bis die resultierende Sequenz  $r$  die Voraussetzungen keines der beiden Lemmata erfüllt. Eine solche schrittweise Umformung ist in Abbildung 5.8 anhand zweier Beispielsequenzen mit  $p = 7$  Perioden veranschaulicht.

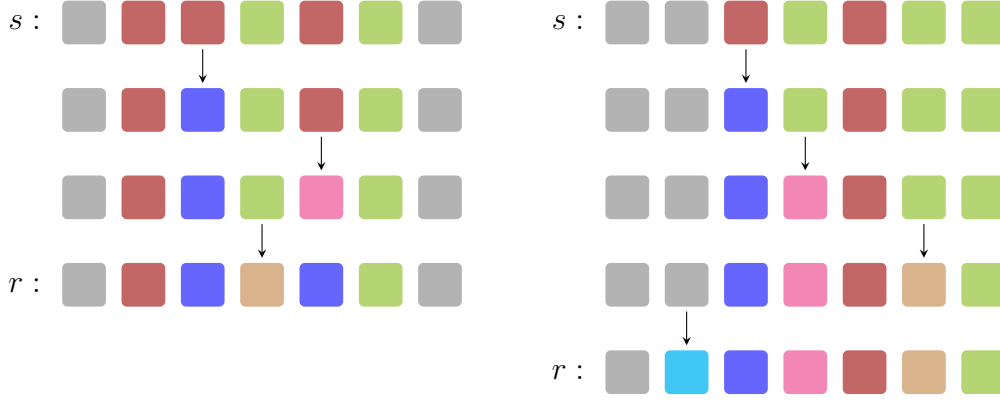


Abb. 5.8.: Veranschaulichung der Austauschprozedur für zwei Sequenzen der Länge  $p = 7$ .

Nach jedem durchgeführten Austausch ist mit Lemma 2 bzw. Lemma 3 die Differenz der Funktionswerte der zugehörigen Sequenzen an der Stelle  $(x^*, y^*, z^*)$  kleiner oder gleich Null und damit

$$H_s(x^*, y^*, z^*) \leq H_r(x^*, y^*, z^*). \quad (5.5)$$

Die aus der Austauschprozedur resultierende Sequenz  $r$  ist entweder äquivalent zu einer der Sequenzen  $s_1, \dots, s_8$ , oder aber äquivalent zu einer der Sequenzen  $u$ ,  $v$  oder  $w$  aus Lemma 4 bzw. zu  $r_1$  oder  $r_2$  aus Lemma 5. Mit diesen Lemmata erhalten wir wiederum, dass für jede der oben genannten Sequenzen

$$H_r(x^*, y^*, z^*) \leq H_1(x^*, y^*, z^*) \quad (5.6)$$

gilt. Mit Gleichung (5.5) und (5.6) folgt die Behauptung.  $\square$

Satz 1 zeigt, dass der in Gleichung (5.2) angegebene Funktionswert im Schnittpunkt der Sequenzen  $s_1, \dots, s_8$  tatsächlich auf dem Maximum aller Sequenzfunktionen liegt. Mit diesem Wissen können wir nun die folgende Hauptaussage dieses Abschnittes aufstellen:

## 5. Eine globale Schranke für Designs mit mehr als drei Perioden

**Theorem 4.** Für Designs mit Blöcken der allgemeinen Länge  $p \geq 4$  und  $t \geq p$  Testbehandlungen ist eine globale untere Schranke  $l^*$  für den  $A_{tc}$ -Wert eines beliebigen Designs  $d \in \Omega_{t+1,b,p}$  gegeben durch

$$l^* := \frac{(p-1) p t^2 (t-3)^2 (t+1)}{(t-2p^2(t+1) + p^3(t+1)) (2-t+t^2-2(t-1)\sqrt{t+1})} b^{-1} \leq l(d^*)S.$$

**Beweis :** Wie bereits zu Beginn dieses Abschnitts aufgeführt, schneiden sich die Sequenzfunktionen der Sequenzen  $s_1, \dots, s_8$  an der Stelle  $(x^*, y^*, z^*)$ , mit  $x^*, y^*, z^*$  wie in Gleichung (5.1) mit zugehörigem Funktionswert

$$H_1(x^*, y^*, z^*) = \frac{(t-1)}{(p-1) p t^2 (t-3)^2 (t+1)} M(t, p),$$

wobei hier

$$M(t, p) := (t-2p^2(t+1) + p^3(t+1)) (2-t+t^2-2(t-1)\sqrt{t+1})$$

Mit Satz 1 folgt direkt, dass

$$H_i(x^*, y^*, z^*) \leq H_1(x^*, y^*, z^*) \quad \forall i = 1, \dots, K.$$

Damit ist  $H_1(x^*, y^*, z^*) \geq 1/b q_{d^*}$  und wir erhalten mit

$$\begin{aligned} l^* &:= \frac{t-1}{b H_1(x^*, y^*, z^*)} \\ &= \frac{(p-1) p t^2 (t-3)^2 (t+1)}{(t-2p^2(t+1) + p^3(t+1)) (2-t+t^2-2(t-1)\sqrt{t+1})} b^{-1} \leq l(d^*) \end{aligned}$$

eine globale untere Schranke für den  $A_{tc}$ -Wert eines Designs. □

## 5.2. Ergebnisse für Experimentsituationen mit $t = p - 1$ Testbehandlungen

In einer Experimentsituation mit  $t = p - 1$  zur Verfügung stehenden Testbehandlungen ist die Sequenz  $s_8$  offensichtlich nicht realisierbar. Die Sequenzfunktionen der übrigen Sequenzen  $s_1, \dots, s_7$  haben jedoch noch immer einen gemeinsamen Schnittpunkt an einer Stelle  $(x^*, y^*, z^*)$ . Diese Stelle ist wie zuvor gegeben durch

$$x^* = -\frac{\sqrt{t+1}}{t-1+\sqrt{t+1}}, \quad \text{und} \quad y^* = z^* = \frac{1}{p-1}.$$

## 5.2. Ergebnisse für Experimentsituationen mit $t = p - 1$ Testbehandlungen

Der Funktionswert der Kandidatenfunktionen im Schnittpunkt ist mit  $p = t + 1$  und  $t \geq 3$  gerade gleich

$$H_1(x^*, y^*, z^*) = \frac{t^5 + t^4 - 2t^3 - t^2 + 1}{t(t+1)^2 (t + \sqrt{t+1} - 1)^2} \quad (5.7)$$

Auch für diesen Funktionswert lässt sich, wie bereits in Abschnitt 5.1 für  $t \geq p$  Behandlungen geschehen, die Gültigkeit von

$$H_i(x^*, y^*, z^*) \leq H_1(x^*, y^*, z^*) \quad \forall i = 1, \dots, K$$

zeigen. Für den Fall  $p = 4$  und  $t = 3$  erfolgt dies wie in Abschnitt 4.2 durch einfache Berechnung aller möglicher Sequenzklassenfunktionen und anschließendem Einsetzen von  $(x^*, y^*, z^*)$ . Im Unterschied zu Abschnitt 4.2 ist dies hier lediglich aufgrund der größeren Anzahl an Sequenzklassen mit einem höheren Rechenaufwand verbunden. Der Fall  $p \geq 5$  wird analog zu dem in Abschnitt 5.1 angegebenen Vorgehen bearbeitet. Dabei sind jedoch einige Unterschiede zu berücksichtigen:

- 1.) Die in Lemma 2 in Abschnitt 5.1 beschriebene Austauschprozedur lässt sich bei  $t = p - 1$  Testbehandlungen nicht für jede Ausgangssequenz  $s$  durchführen. Kommt in  $s$  keine Kontrollbehandlung vor, so ist ein Austausch der Testbehandlungen durch andere, bis dahin nicht in  $s$  vorkommende Testbehandlungen unter Umständen nicht möglich. Ein Beispiel für eine solche Situation zeigt Abbildung 5.9. Solche Sequenzen müssen bei der Betrachtung von  $t = p - 1$  Testbehandlungen aus den in Lemma 2 aufgeführten Berechnungen ausgeschlossen und anschließend separat mit einer der Kandidatensequenzen verglichen werden.

$s :$  

Abb. 5.9.: Beispiel für eine Sequenz mit  $p = 5$  Perioden bei  $t = 4$  Testbehandlungen, bei der die in Lemma 2 beschriebene Austauschprozedur nicht vorgenommen werden kann. Behandlung 1 (rot) erfüllt zwar die Voraussetzungen des Lemmas, jedoch steht keine Testbehandlung mehr zur Verfügung, gegen die Behandlung 1 ausgetauscht werden könnte.

- 2.) Auch bei  $t = p - 1$  Testbehandlungen sind die in Lemma 4 und 5 in Abschnitt 5.1 betrachteten Spezialfälle gesondert zu untersuchen. Anstatt die Sequenzen  $u$ ,  $r_1$  und  $r_2$  mit der im Fall  $t = p - 1$  nicht existenten Sequenz  $s_8$  zu vergleichen, verwendet man stattdessen am Besten die Sequenzen  $s_1$  oder  $s_2$ .

## 5. Eine globale Schranke für Designs mit mehr als drei Perioden

Da alle Kandidatensequenzen an der Stelle  $(x^*, y^*, z^*)$  den gleichen Funktionswert haben, ist es dabei letztendlich nur von rechnerischer Bedeutung, welche der Kandidatensequenzen für den Vergleich genutzt wird.

Mit Ausnahme dieser beiden Unterschiede verläuft der Nachweis von Gleichung (5.7) völlig analog zu dem von Gleichung (5.3) in Abschnitt 5.1. Damit erhalten wir die folgenden beiden Aussagen für die globale untere Schranke des  $A_{tc}$ -Wertes für Designs mit  $p \geq 4$  Perioden und  $t = p - 1$  Testbehandlungen:

**Theorem 5.** *Für Designs mit Blöcken der Länge  $p = 4$  und  $t = 3$  Testbehandlungen ist eine globale untere Schranke für den  $A_{tc}$ -Wert eines beliebigen Designs  $d \in \Omega_{3+1,b,4}$  gegeben durch:*

$$l^* := \frac{1152}{131}b^{-1} \leq l(d^*).$$

**Theorem 6.** *Für Designs mit Blöcken der allgemeinen Länge  $p \geq 5$  und  $t = p - 1$  Testbehandlungen ist eine globale untere Schranke für den  $A_{tc}$ -Wert eines beliebigen Designs  $d \in \Omega_{p-1+1,b,p}$  gegeben durch:*

$$l^* := \frac{(t-1)t(t+1)^2 (t + \sqrt{t+1} - 1)^2}{t^5 + t^4 - 2t^3 - t^2 + 1} \leq l(d^*).$$

### 5.3. Qualität der berechneten Schranken für mehr als drei Perioden

Die Aussagen aus Abschnitt 5.1 und 5.2 liefern für Designs mit beliebiger Blockanzahl,  $p \geq 4$  Perioden und  $t \geq p - 1$  Testbehandlungen den Wert einer Schranke  $l^* \leq l(d^*)$  für deren  $A_{tc}$ -Wert. Auch diese Schranken können dazu genutzt werden, die Effizienz verwendeter Designs abzuschätzen.

Abbildung 5.3 zeigt das von HEDAYAT und YANG (2005) vorgestellte Design für  $p = 4$ ,  $t = 5$  und  $b = 40$  Blöcke. Der  $A_{tc}$ -Wert dieses Versuchsplans im Crossover-Modell mit Carryover-Effekten beträgt 0.392. Beim Vergleich mit dem Wert der von uns für diese Experimentsituation berechneten Schranke von  $l^* \approx 0.380$  erhalten wir eine minimale Effizienz von  $E(d) \approx 0.97$ . Auch für dieses Design ist damit eine hohe Effizienz nachgewiesen.

In Abbildung 5.11 sind die Werte der berechneten globalen Schranke und der naïven Schranke aus dem einfachen Blockmodell (aus STUFKEN, 1988) für vier

$$d = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 3 & 5 & 2 & 4 & 2 & 5 & 3 & 1 & 4 & 1 & 3 & 5 & 2 & 4 & 2 & 5 & 3 & 1 & 4 & 1 & 2 & 3 & 4 & 5 & 4 & 3 & 2 & 1 & 5 \\ 1 & 2 & 3 & 4 & 5 & 4 & 3 & 2 & 1 & 5 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 4 & 1 & 3 & 5 & 2 & 4 & 2 & 5 & 3 & 1 & 5 & 1 & 2 & 3 & 4 & 5 & 4 & 3 & 2 & 1 \\ 5 & 1 & 2 & 3 & 4 & 5 & 4 & 3 & 2 & 1 & 4 & 1 & 3 & 5 & 2 & 4 & 2 & 5 & 3 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 2 & 3 & 4 & 5 & 1 & 3 & 2 & 1 & 5 & 4 \\ 2 & 3 & 4 & 5 & 1 & 3 & 2 & 1 & 5 & 4 & 3 & 5 & 2 & 4 & 1 & 5 & 3 & 1 & 4 & 2 & 3 & 5 & 2 & 4 & 1 & 5 & 3 & 1 & 4 & 2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Abb. 5.10.: Design aus HEDAYAT und YANG (2005) für  $b = 40$  Blöcke  $p = 4$  und  $t = 5$ . Jede Spalte ist hier wieder ein Block.

und fünf Perioden in Abhängigkeit der Testbehandlungsanzahl für Designs mit  $b = 1$  Block veranschaulicht. Wie bereits bei den Schranken für  $p = 3$  Perioden ist die Reduzierung auf  $b = 1$  für den Vergleich der Schranken ausreichend. In der Abbildung lässt sich gut die Überlegenheit der berechneten Schranken gegenüber der naïven Schranke erkennen. Auch für eine größer werdende Periodenzahl bleibt diese Überlegenheit weiter bestehen, ein Vergleich der entsprechenden Schranken ist leicht zu führen. Insbesondere für große  $t$  liefert der Kushner-Ansatz deutlich bessere Schranken als die naïve Vorgehensweise.

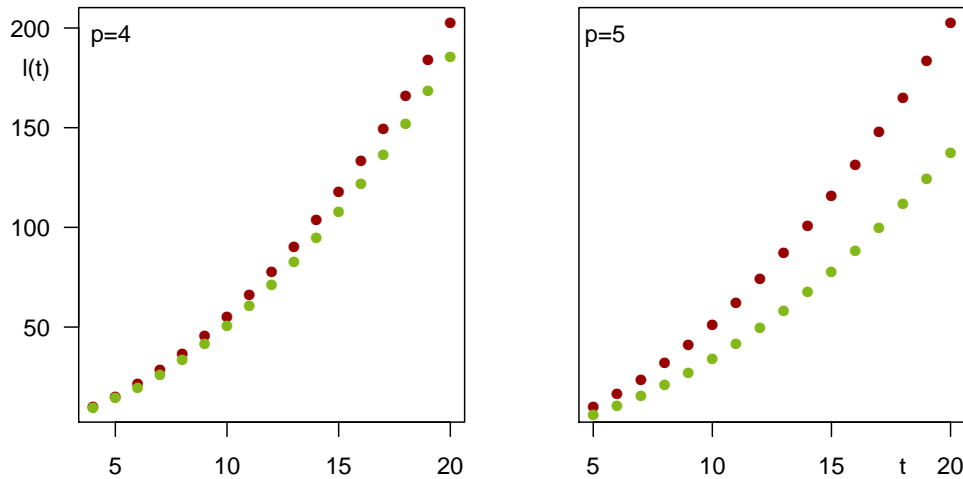


Abb. 5.11.: Werte der berechneten Schranke  $l^*$  (rot) und der naïven Schranke  $l_N$  aus STUFKEN (1988) (grün) für vier und fünf Perioden in Abhängigkeit der Anzahl Testbehandlungen ( $t \geq p$ ).

## 5.4. Alternative Vorgehensweisen und Probleme bei der exakten Lösung des MinMax-Problems

Die Kernidee des Kushner-Ansatzes basiert auf der Übertragung eines diskreten Optimierungsproblems in ein stetiges, konvexes Minimierungsproblem, welches durch trickreiches Rechnen einfach analytisch zu lösen ist. Bei komplexen Modellen, wie beispielsweise dem in BAILEY und KUNERT (2006) betrachteten, oder dem hier untersuchten Crossover-Modell mit Carryover-Effekten, gelingt diese Übertragung jedoch nur zum Teil. Durch die nicht gegebene Konvexität der betrachteten Sequenzfunktionen ergeben sich einige schwerwiegende Probleme. Insbesondere ist das globale Minimum für allgemeines  $p$  und  $t$  nicht in geschlossener Form darstellbar.

Eine naheliegende Herangehensweise zur Handhabung dieses durch die Nicht-Konvexität der Funktionen hervorgerufenen Problems ist die Nutzung der Konvexität der Funktionen in  $y$  und  $z$  für jedes feste  $x$ . Hier besteht die Möglichkeit, zumindest für feste Werte von  $p$  und  $t$ , das globale Minimum durch initiale Minimierung in  $y$  und  $z$  und anschließende Minimierung über  $x$  zu erhalten. Dies erscheint auf dem ersten Blick als sinnvolles Vorgehen, birgt jedoch ebenfalls einige Probleme und Herausforderungen. Das globale Minimum liegt für jedes feste  $x$  entweder in einem Minimum einer einzelnen Funktion oder im Schnittpunkt mehrerer Funktionen. Diese können für jeden Wert von  $x$  stark variieren und sind daher schwer allgemein zu bestimmen. Zudem ergeben sich, auch bei festem Wert von  $x$ , in vielen Fällen Probleme, da sich das Minimum vom Maximum der  $H_i$  im Minimum der Schnittmenge zweier Funktionen befinden kann. Die notwendige Bestimmung dieses Minimums stellt sich als ähnlich kompliziert heraus wie die Lösung des ursprünglichen Problems; eine Darstellung ist im Allgemeinen nicht in geschlossener Form möglich. Aus diesen Gründen erscheint der Versuch einer analytischen Bestimmung des globalen Minimums der Maximumsfunktion, insbesondere für allgemeine  $p$  und  $t$ , als wenig aussichtsreich.

Als Alternative hierzu sind mehrere Ansätze denkbar. Ein naheliegender Weg besteht in der numerischen Bestimmung des globalen Minimums. Dies ist natürlich nur für feste Werte von  $p$  und  $t$  möglich und liefert im Allgemeinen nur ein lokales Minimum. Mehrmaliges Anwenden eines entsprechenden Algorithmus auf das gleiche Problem mit unterschiedlichen Startwerten kann hier allerdings zu relativ guten Ergebnissen führen. Entsprechende Berechnungen zeigten jedoch, dass der Effizienzgewinn gegenüber der von uns ermittelten Schranke meist nur sehr gering



ist.

Die von uns unter anderem in Abschnitt 5 gewählte Vorgehensweise, einen Wert auf der Maximumsfunktion der  $H_i$  zu bestimmen, von dem wir vermuten, dass er sich nahe dem globalen Minimum befindet, scheint für das hier untersuchte Modell die klügste Methode zu sein. Wir konnten einen solchen Punkt für allgemeines  $p \geq 4$  bestimmen und der Vergleich mit der naïven Schranke aus dem einfachen Blockmodell zeigte, dass wir damit stets gute Schranken für das  $A_{tc}$ -Kriterium erhalten.



## 6. Designs für zirkuläre Crossover-Modelle mit Carryover-Effekt

Bei einem zirkulären Crossover-Modell gehen wir von einer Versuchssituation aus, bei der die zu Blöcken zusammengefassten Untersuchungseinheiten eine zirkuläre Struktur aufweisen. Eine solche Struktur wird dabei meist künstlich durch das Hinzunehmen einer Randperiode zu Beginn jedes Blockes erzeugt. Die Belegung dieser Randperioden mit Behandlungen erfolgt dabei so, dass  $d(i, 0) = d(i, p)$  erfüllt ist. Zur Abgrenzung von Sequenzen für zirkuläre Modelle gegenüber den bisher betrachteten, verwenden wir die Schreibweise  $s = (s_0 | s_1, \dots, s_p)$  für eine Sequenz der Länge  $p$  mit einer Randperioden zu Beginn der Sequenz und bezeichnen diese als *zirkuläre Sequenz*. Ist eindeutig klar, dass zirkuläre Sequenzen betrachtet werden, so verzichten wir der Übersichtlichkeit halber gegebenenfalls auf die Aufführung der Randperiode. Die Menge aller zirkulären Sequenzen der Länge  $p$  für  $t + 1$  Testbehandlungen bezeichnen wir mit  $\mathcal{Z}_{t+1,p}$ . Abbildung 6.1 zeigt zwei zirkuläre Sequenzen der Länge  $p = 5$ .



Abb. 6.1.: Illustration zweier zirkulärer Sequenzen der Länge  $p = 5$ .

Gleichwohl der Nutzen zirkulärer Designs zweifelhaft erscheint, finden wir in AZAIS (1987) einen triftigen Grund für die Verwendung zirkulärer Designs. Die dort vorgestellte Methode zur Konstruktion und Randomisierung zirkulärer Designs liefert Versuchspläne, deren nachbarbalancierte Struktur trotz Randomisierung innerhalb der Blöcke erhalten bleibt. Dadurch wird die Modellierung der erhobenen Daten durch das allgemeine Blockmodell gerechtfertigt. Die Verwendung zirkulärer Designs bietet sich darüber hinaus in Crossover-Studien, insbesondere bei Existenz von

## 6. Designs für zirkuläre Crossover-Modelle mit Carryover-Effekt

Tab. 6.1.: Äquivalenzklassen mit Beispielen darin enthaltener zirkulärer Sequenzen für  $p = 3$ . Die absolute Lage einer Behandlung in der Sequenz ist für die Zuordnung zu einer Äquivalenzklasse nicht mehr ausschlaggebend. Dadurch ist die Anzahl  $K$  der Klassen im Vergleich zum klassischen Crossover-Modell deutlich geringer.

Sequenzklasse	Beispiele für enthaltene Sequenzen
1	(0 0, 0, 0)
2	(1 0, 0, 1), (0 0, 1, 0), (0 1, 0, 0)
3	(1 0, 1, 1), (0 1, 1, 0), (1 1, 0, 1)
4	(2 0, 1, 2), (0 1, 2, 0), (2 1, 0, 2)
5	(1 1, 1, 1)
6	(2 1, 1, 2), (1 1, 2, 1), (1 2, 1, 1)
7	(3 1, 2, 3)

Carryover-Effekten an. Durch die Einführung der Randperioden ergibt sich in Modell 2.4 die zusätzliche Bedingung  $\lambda_{d(i,0)} = \lambda_{d(i,p)}$ . Im Gegensatz zu nicht-zirkulären Modellen wirkt hier also auch auf die erste Periode ein Carryover-Effekt. Dies führt zu einigen wesentlichen Vereinfachungen bei der Anwendung der Kushner-Methode auf diese Art Modelle: In zirkulären Designs ist die absolute Position einer Behandlung innerhalb einer Sequenz nicht von Bedeutung, lediglich ihre Lage relativ zu anderen Behandlungen geht bei der Berechnung der charakteristischen Größen der Sequenz mit ein.

Formal unterscheidet sich das zirkuläre Modell vom klassischen Crossover-Modell nur über die Gestalt der Designmatrix für die Carryover-Effekte. Definieren wir die Matrix  $W \in \mathbb{R}^{p \times p}$  durch

$$W(i, j) = \begin{cases} 1 & \text{falls } i = j + 1 \text{ oder } (i = 1 \wedge j = p) \\ 0 & \text{sonst} \end{cases}.$$

so ist diese im zirkulären Modell für einen einzelnen Block  $i$  gegeben durch

$$L_i = W T_i.$$

Im Gegensatz zur entsprechenden Matrix im klassischen Modell ist insbesondere die erste Zeile von  $L_i$  hier keine Nullzeile mehr.

Unter Verwendung dieser Designmatrix für die Carryover-Effekte im zirkulären Modell erhalten wir gegenüber dem klassischen Modell leicht veränderten Größen

## 6.1. Ergebnisse für zirkuläre Designs mit drei Perioden



Abb. 6.2.: Illustration zweier äquivalenter zirkulärer Sequenzen der Länge  $p = 5$ . Im nicht-zirkulären Modell sind diese beiden Sequenzen nicht äquivalent, da dort die absolute Position der Behandlungen innerhalb der Sequenz von Bedeutung ist.

für die  $m_{ijk}$ -Werte einer beliebigen zirkulären Sequenz  $s$ :

$$\begin{aligned} m_{011}(s) &= m_{022}(s) = \frac{1}{t} \left[ n_{0,s} - \frac{1}{p} n_{0,s}^2 \right], & m_{012}(s) &= \frac{1}{t} \left[ \check{n}_{0,s} - \frac{1}{p} n_{0,s}^2 \right], \\ m_{111}(s) &= m_{122}(s) = \frac{1}{t-1} \left[ \sum_{i=1}^t \left( n_{i,s} - \frac{1}{p} n_{i,s}^2 \right) - m_{011}(s) \right] & \text{und} \\ m_{112}(s) &= \frac{1}{t-1} \left[ \sum_{i=1}^t \left( \check{n}_{i,s} - \frac{1}{p} n_{i,s}^2 \right) - m_{012}(s) \right]. \end{aligned}$$

Wie sich leicht erkennen lässt, hängen die  $m_{ijk}$ -Werte nur noch von den Größen  $n_{i,s}$ , und  $\check{n}_{i,s}$  ab. Dies ist durchaus plausibel, da durch den zirkulären Aufbau der Sequenzen nun nicht mehr zwischen innen- und außenliegenden Behandlungen unterschieden werden muss. Durch das Wegfallen dieser Differenzierung reduziert sich zudem die Anzahl  $K$  der Äquivalenzklassen bei zirkulären Designs für jedes gegebene  $p$  gegenüber der Anzahl bei nicht-zirkulären Designs. In Tabelle 6.1 sind dazu beispielhaft für  $p = 3$  Perioden und  $t = 3$  Testbehandlungen alle möglichen Äquivalenzklassen über repräsentative Sequenzen aufgelistet. Desweiteren zeigt Abbildung 6.2 zwei äquivalente zirkuläre Sequenzen, die im nicht-zirkulären Modell nicht äquivalent sind.

## 6.1. Ergebnisse für zirkuläre Designs mit drei Perioden

Wir untersuchen zunächst zirkuläre Designs mit  $p = 3$  Perioden und  $t \in \{2, 3, 4\}$  Testbehandlungen. Alle möglichen Klassen sind – wie bereits erwähnt – in Tabelle 6.1 aufgelistet. Zu beachten ist hierbei, dass eine Sequenz aus Klasse 7 für  $t = 2$  Testbehandlungen nicht realisierbar ist, hier also nur die Klassen 1 bis 6 untersucht werden. Für allgemeines  $t$  nimmt die zu  $s_4$  gehörende Sequenzfunktion ihr

## 6. Designs für zirkuläre Crossover-Modelle mit Carryover-Effekt

Minimum an einer Stelle  $(x^*, y^*, z^*)$  mit

$$x^* = -\frac{2t-1}{t^2} \quad \text{und} \quad y^* = z^* = \frac{1}{2}$$

an. Der Funktionswert von  $H_4$  an dieser Stelle beträgt

$$H_4(x^*, y^*, z^*) = \frac{2t^2 - 3t + 1}{2t^3}.$$

Für die anderen sechs Sequenzklassenfunktionen erhalten wir durch Einsetzen von  $(x^*, y^*, z^*)$

$$\begin{aligned} H_1(x^*, y^*, z^*) &= H_5(x^*, y^*, z^*) = 0, \\ H_2(x^*, y^*, z^*) &= H_3(x^*, y^*, z^*) = \frac{1}{2}H_4(x^*, y^*, z^*), \\ H_6(x^*, y^*, z^*) &= \frac{(t-1)^3}{t^4} \quad \text{und} \\ H_7(x^*, y^*, z^*) &= \frac{3}{2}H_6(x^*, y^*, z^*). \end{aligned}$$

Es lässt sich leicht überprüfen, dass für  $t \in \{2, 3, 4\}$  (bzw. für  $t \in \{3, 4\}$  bei Klasse 7) stets die Ungleichung

$$H_i(x^*, y^*, z^*) \leq H_4(x^*, y^*, z^*) \quad \forall i = 1, \dots, K$$

erfüllt ist. Wie in Abbildung 6.3 veranschaulicht ist, gilt dies für  $t \geq 5$  jedoch nicht mehr. Hier ist  $H_7(x^*, y^*, z^*) \geq H_4(x^*, y^*, z^*)$  und damit liegt das Minimum von  $H_4$  nicht auf dem Maximum der  $H_i$ . In diesen Fällen ist damit ausgeschlossen, dass  $H_4$  allein am Wert  $m^*$  beteiligt ist. Für  $t \in \{2, 3, 4\}$  gilt jedoch die folgende Aussage:

**Theorem 7.** *Für zirkuläre Designs mit Blöcken der Länge  $p = 3$  und  $t \in \{2, 3, 4\}$  Testbehandlungen ist die globale untere Schranke  $l(d^*)$  für den  $A_{tc}$ -Wert eines beliebigen zirkulären Designs  $d \in \Omega_{t+1,b,p}$  gegeben durch*

$$l(d^*) = \frac{2t^3(t-1)}{2t^2-3t+1}b^{-1}.$$

Sei darüber hinaus  $\tilde{d} \in \Omega_{t+1,b,3}$  ein Design, welches die folgenden drei Bedingungen erfüllt:

- 1)  $\tilde{d}$  besteht ausschließlich aus zu  $s_4$  äquivalenten Sequenzen,
- 2) alle  $C_{\tilde{d}ij}$  von  $\tilde{d}$  sind quasi-vollständig symmetrisch und

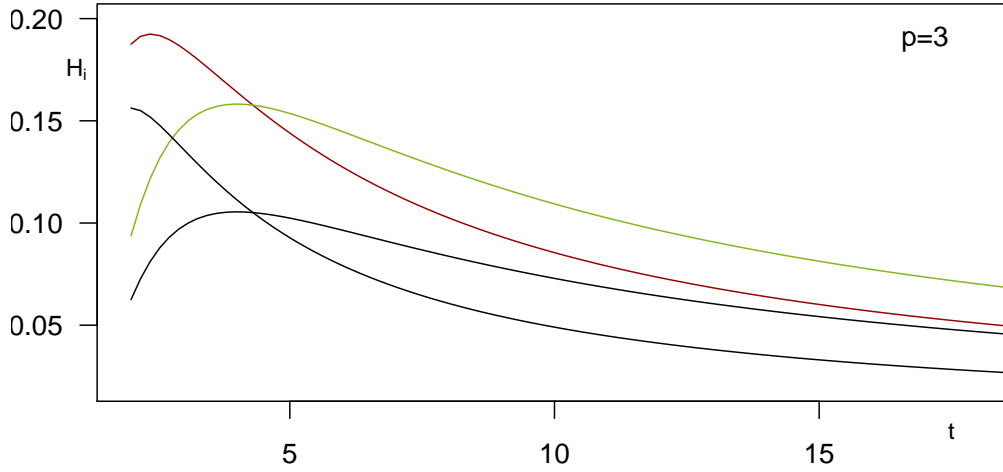


Abb. 6.3.: Verschiedene Funktionswerte der Sequenzfunktionen  $H_i$  an der Stelle  $(x^*, y^*, z^*)$  für verschiedene Werte von  $t$ . Bis zu einem Wert von  $t = 4$  ist die zu  $s_4$  gehörende Funktion (rot) an dieser Stelle maximal. Für  $t \geq 5$  ist  $H_7$  an dieser Stelle größer. Die anderen Funktionen (schwarz, teilweise übereinstimmend) sind immer kleiner als die zu  $s_4$  gehörende Funktion.

3)  $\tilde{d}$  ist periodenbalanciert.

Dann gilt

$$A_{tc}(\tilde{d}) = l(d^*),$$

d.h.  $\tilde{d}$  ist  $A_{tc}$ -optimal unter allen zirkulären Designs  $d \in \Omega_{t+1,b,3}$ .

**Beweis :** Da das Minimum der Sequenzfunktion  $H_4$  für  $t \in \{2, 3, 4\}$  auf dem Maximum der  $H_i$  liegt, ist durch  $b^{-1} (t-1)/H_4(x^*, y^*, z^*)$  eine globale Schranke für den  $A_{tc}$ -Wert gegeben. Ein Design, welches ausschließlich aus zu  $s_4$  äquivalenten Sequenzen besteht hat darüber hinaus eine Designfunktion  $Q_d = bH_4$ , nimmt ihr Minimum damit ebenfalls an der Stelle  $(x^*, y^*, z^*)$  an und es ist  $1/b q_d = H_4(x^*, y^*, z^*)$ . Damit ist  $H_4(x^*, y^*, z^*)$  tatsächlich das Minimum von  $\max_i H_i$  und mit  $b^{-1} (t-1)/H_4(x^*, y^*, z^*)$  ist die globale Schranke  $l(d^*)$  gefunden.

Erfüllt ein Design  $\tilde{d}$  die Bedingungen 1) bis 3), so ist die designspezifische Schranke  $l(\tilde{d})$  gleich  $l(d^*)$ . Mit den in Abschnitt 3 zusammengestellten Überlegungen gilt dann

$$A_{tc}(C_{\tilde{d}}) = l(\tilde{d}) = l(d^*),$$

## 6. Designs für zirkuläre Crossover-Modelle mit Carryover-Effekt

$$d = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 & 2 & 1 & 2 \\ 1 & 2 & 0 & 0 & 2 & 1 \\ 2 & 1 & 2 & 1 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Abb. 6.4.: Optimales zirkuläres Design für  $b = 6$  Blöcke,  $p = 3$  Perioden und  $t = 2$  Testbehandlungen. Jede Spalte in dem oben angegebenen Plan steht für einen Block.

d.h. der Wert des  $A_{tc}$ -Kriteriums von  $\tilde{d}$  entspricht dem Wert der Schranke  $l(d^*)$  und  $\tilde{d}$  ist damit  $A_{tc}$ -optimal.  $\square$

Fassen wir das in Abschnitt 4.3 vorgestellte Design von HEDAYAT und YANG (2005) für  $b = 9$  und  $p = t = 3$  als zirkuläres Design auf, so ergibt sich ein  $A_{tc}$ -Wert von ca. 1.222. Ein Vergleich mit der berechneten Schranke für diese Versuchssituation liefert eine minimale Effizienz von ca. 98%. Die Optimalität dieses Designs können wir nicht nachweisen, da es Bedingung 2) aus Theorem 7 nicht erfüllt. Für einige Kombinationen von  $b$  und  $t$  – meist für relativ große Werte von  $b$  – können wir jedoch unter Verwendung von Theorem 7 auch optimale Designs konstruieren. Für  $p = 3$ ,  $t = 2$  und  $b = 6$  ist beispielsweise das Design in Abbildung 6.4 optimal. Mit einem  $A_{tc}$ -Wert von  $8/9$  erreicht es gerade die in Theorem 7 angegebene Schranke für  $t = 2$  Testbehandlungen. Für Designs mit  $p = 3$  Perioden und  $t \geq 5$  Testbehandlungen ist die Funktion zur Sequenz  $s_4$  nicht allein am Minimum der Maximumfunktion beteiligt. Wir können dennoch die folgende Aussage formulieren:

**Theorem 8.** *Für zirkuläre Designs mit Blöcken der Länge  $p = 3$  und  $t \geq 5$  Testbehandlungen ist die globale untere Schranke  $l(d^*)$  für den  $A_{tc}$ -Wert eines beliebigen zirkulären Designs  $d \in \Omega_{t+1,b,p}$  gegeben durch*

$$l(d^*) = \frac{2(t-3)^2 t^2}{3(2-t+t^2-2(t-1)\sqrt{t+1})} b^{-1}.$$

**Beweis :** Es lässt sich leicht zeigen, dass sich  $H_4$  und  $H_7$  an einer Stelle  $(x^*, y^*, z^*)$  mit

$$x^* = -\frac{\sqrt{t+1}}{t-1+\sqrt{t+1}} \quad \text{und} \quad y^* = z^* = \frac{1}{2}$$



### 6.1. Ergebnisse für zirkuläre Designs mit drei Perioden

schneiden. Der Funktionswert der entsprechenden Funktionen an dieser Stelle beträgt

$$H_4(x^*, y^*, z^*) = 3(t-1) \frac{2-t+t^2-2(t-1)\sqrt{t+1}}{2(t-3)^2 t^2}.$$

Betrachten wir die Werte der verbliebenen Sequenzfunktionen an dieser Stelle  $(x^*, y^*, z^*)$  so erhalten wir

$$\begin{aligned} H_1(x^*, y^*, z^*) &= H_5(x^*, y^*, z^*) = 0 \\ H_2(x^*, y^*, z^*) &= H_3(x^*, y^*, z^*) = H_6(x^*, y^*, z^*) = \frac{2}{3} H_4(x^*, y^*, z^*), \end{aligned}$$

d.h. die Maximumsfunktion der  $H_i$  nimmt an der Stelle  $(x^*, y^*, z^*)$  ihr Minimum an. Wir betrachten weiter das Design mit der Designfunktion  $Q_d$ , gegeben durch

$$\frac{1}{b} Q_d = \pi H_4(x, y, z) + (1 - \pi) H_7(x, y, z),$$

mit

$$\pi = \frac{3(t^2 - 2t + 1 - (t-1)\sqrt{t+1})}{(t-3)(t-1)\sqrt{t+1}} \in [0, 1].$$

Die Designfunktion  $Q_d$  nimmt ihr Minimum an der Stelle  $(x^*, y^*, z^*)$  mit

$$\frac{1}{b} Q_d(x^*, y^*, z^*) = H_4(x^*, y^*, z^*)$$

an. Damit ist durch

$$l(d^*) := \frac{t-1}{H_4(x^*, y^*, z^*)} b^{-1}$$

eine globale Schranke für den  $A_{tc}$ -Wert eines beliebigen zirkulären Designs mit  $p = 3$  Perioden,  $t \geq 5$  Testbehandlungen und  $b$  Blöcken gegeben.  $\square$

Aus dem Beweis zu Theorem 8 geht insbesondere hervor, dass sich das Minimum der Maximumsfunktion der  $H_i$  bei Designs mit  $p = 3$  Perioden und mehr als vier Testbehandlungen nicht im Minimum der zur Sequenz  $s_4$  gehörenden Funktion befindet. Das bedeutet auch, dass ein optimales Design im Allgemeinen nicht mehr ausschließlich aus zu  $s_4$  äquivalenten Sequenzen besteht. In Abbildung 6.5 sind die Anteile  $\pi$  und  $(1 - \pi)$  der Klassen 4 und 7 aus dem Beweis zu Theorem 8 für verschiedene Werte von  $t$  dargestellt. Es ist deutlich zu erkennen, dass sich der Anteil  $\pi$  der Sequenzen aus Klasse 4 an einem Design mit  $1/b q_d = l(d^*)$  mit größer werdendem  $t$  reduziert.

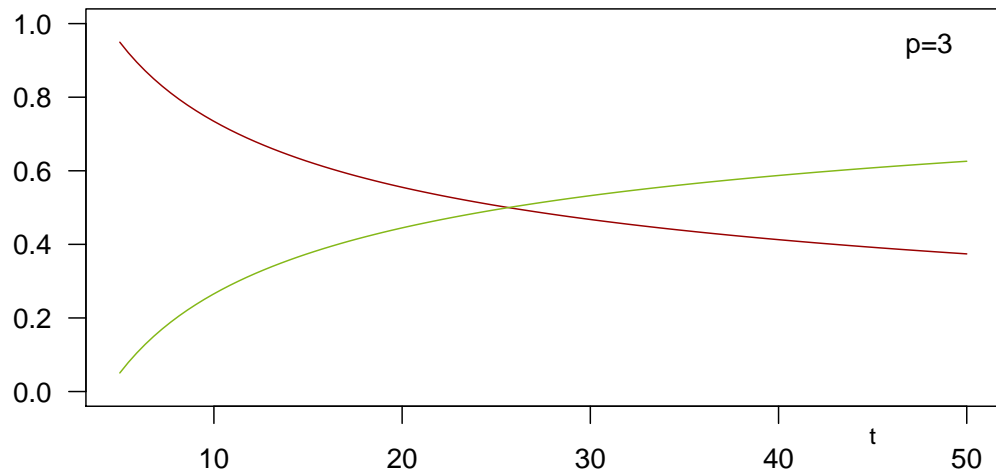


Abb. 6.5.: Optimale Anteile der Funktionen  $H_4$  (rot) und  $H_7$  (grün) für Designs mit drei Perioden für  $t \geq 5$  Testbehandlungen.

Dieses Ergebnis ist durchaus plausibel, wie sich mit der folgenden Überlegung leicht einsehen lässt: Eine wohlbekannte Faustregel besagt, dass für Behandlungs-Kontroll Vergleiche mit  $t$  Testbehandlungen die Kontrolle etwa  $\sqrt{t}$  mal so häufig im Design verwendet werden sollte wie jede Testbehandlung, siehe z.B. PEARCE (1960). Verwenden wir in dem hier untersuchten Modell ausschließlich zu  $s_4$  äquivalente Sequenzen, so kommt die Kontrolle genau  $b$  mal im Design vor, wobei  $b$  die Anzahl der Blöcke bezeichnet. Bei Designs mit  $p = 3$  Perioden bleiben also  $2b$  Plätze für die Besetzung mit Testbehandlungen übrig; bei  $t$  Testbehandlungen sind dies durchschnittlich  $2b/t$ . Bei bis zu vier Testbehandlungen ist damit die Faustregel noch annähernd erfüllt. Ab fünf Testbehandlungen kommt die Kontrolle jedoch zu häufig vor; um die Faustregel einzuhalten, müssen einige Blöcke mit Sequenzen belegt werden, in denen die Kontrolle nicht vorkommt. In unserem Fall ist dies gerade die Sequenz  $s_7 = (3|1, 2, 3)$ .

## 6.2. Ergebnisse für zirkuläre Designs mit vier Perioden

Bei zirkulären Designs mit  $p = 4$  Perioden und  $t \geq 4$  Testbehandlungen gibt es insgesamt 17 verschiedene – bei lediglich  $t = 3$  Testbehandlungen entsprechend 16 – Äquivalenzklassen. Vornehmlich von Interesse sind für uns die Sequenzen  $s_1 =$

## 6.2. Ergebnisse für zirkuläre Designs mit vier Perioden

$(3|0, 1, 2, 3)$ ,  $s_2 = (4|1, 2, 3, 4)$  und  $s_3 = (2|1, 0, 0, 2)$ . Ähnlich wie in Abschnitt 6.1 beobachten wir, dass sich der gesuchte Wert  $m^*$  nur für einige wenige Werte von  $t$  im Minimum der Sequenzfunktion zur Sequenz  $s_1$  befindet. In allen anderen Fällen vermuten wir  $m^*$  entweder im Schnitt von  $H_1$  und  $H_2$  oder im Schnitt von  $H_1$  und  $H_3$ . Für  $t \in \{3, 4, 5, 6\}$  vermuten wir  $m^*$  im Schnitt von  $H_1$  und  $H_3$ . Numerische Berechnungen untermauern diese Vermutung. Aufgrund der komplexen Gestalt der beiden Funktionen – auch für feste Werte von  $t$  – und der Tatsache, dass sich  $m^*$  offenbar im Minimum der Schnittmenge von  $H_1$  und  $H_3$  befindet, ist uns die Angabe einer geschlossenen Form für  $m^*$  in diesen Fällen jedoch nicht möglich. Für  $t \geq 7$  können wir jedoch die folgende Aussage formulieren:

**Theorem 9.** *Für zirkuläre Designs mit Blöcken der Länge  $p = 4$  und  $t \geq 7$  Testbehandlungen ist die globale untere Schranke  $l(d^*)$  für den  $A_{tc}$ -Wert eines beliebigen zirkulären Designs  $d \in \Omega_{t+1,b,p}$  gegeben durch*

$$l(d^*) = \begin{cases} \frac{3t^2(t^2-1)}{2(1-4t+3t^2)}, & \text{falls } 7 \leq t \leq 9 \\ \frac{3(t-3)^2t^2}{8(2-t+t^2-2(t-1)\sqrt{t+1})}, & \text{falls } t \geq 10 \end{cases}.$$

Sei darüber hinaus  $\tilde{d} \in \Omega_{t+1,b,4}$  ein Design für  $t \in \{7, 8, 9\}$  Testbehandlungen, welches die folgenden drei Bedingungen erfüllt:

- 1)  $\tilde{d}$  besteht ausschließlich aus zu  $s_1$  äquivalenten Sequenzen,
- 2) alle  $C_{\tilde{d}ij}$  von  $\tilde{d}$  sind quasi-vollständig symmetrisch und
- 3)  $\tilde{d}$  ist periodenbalanciert.

Dann gilt

$$A_{tc}(\tilde{d}) = l(d^*),$$

d.h.  $\tilde{d}$  ist  $A_{tc}$ -optimal unter allen zirkulären Designs  $d \in \Omega_{t+1,b,4}$ .

**Beweis :** Der Beweis von Theorem 9 verläuft völlig analog zu den Beweisen der Theoreme 7 und 8 aus Abschnitt 6.1. Für  $t \in \{7, 8, 9\}$  erhalten wir die globale Schranke über das Minimum der zur Sequenz  $s_1$  gehörenden Funktion. Wie im Beweis zu Theorem 7 lässt sich die Optimalität eines Designs, welches die Voraussetzungen 1) bis 3) erfüllt, nachweisen.

Für  $t \geq 10$  befindet sich der gesuchte Wert  $m^*$  im Minimum des Schnittes der Funktionen  $H_1$  und  $H_2$ . Wie im Beweis zu Theorem 8 finden wir auch hier eine

## 6. Designs für zirkuläre Crossover-Modelle mit Carryover-Effekt

Konvexkombination von  $H_1$  und  $H_2$ , die ihr Minimum in  $m^*$  annimmt und erhalten daher über  $m^*$  die globale Schranke  $m^*$ .  $\square$

Wie bereits bei  $p = 3$  Perioden können wir Theorem 9 zur Effizienzberechnung und in machen Fällen auch zur Konstruktion optimaler Designs benutzen. Letzteres setzt jedoch hinreichend große Werte von  $b$  voraus.

### 6.3. Ergebnisse für zirkuläre Designs mit mehr als vier Perioden

Numerische Untersuchungen der Sequenzklassenfunktionen für Designs mit mehr als vier Perioden zeigen, dass die am Minimum beteiligten Sequenzen für jedes feste  $p$  von der Anzahl der Testbehandlungen abhängen. Wie in Abschnitt 6.2 für vier Perioden, sind auch für größere Werte von  $p$  augenscheinlich nur die Funktionen der Sequenzen  $s_1 = (p-1|0, 1, \dots, p-1)$ ,  $s_2 = (p|1, 2, \dots, p)$  und  $s_3 = (p-2|1, 0, 0, 2, \dots, p-2)$  an  $m^*$  beteiligt. Die Struktur ist dabei stets die gleiche wie in Abschnitt 6.2 aufgezeigt: Für kleine  $t$  sind die Funktionen  $H_1$  und  $H_3$  beteiligt, innerhalb eines Intervalls  $[t_0(p), t_1(p)]$  liegt  $m^*$  im Minimum von  $H_1$  und ab  $t_1(p) + 1$  befindet sich  $m^*$  im Schnitt der Funktionen  $H_1$  und  $H_2$ . Da die Grenzen  $t_0(p)$  und  $t_1(p)$  jedoch von der Anzahl Perioden abhängen, lässt sich die globale Schranke für allgemeines  $p$  und  $t$  nicht oder nur schwer mittels des Kushner-Ansatzes bestimmen. Alternativ bliebe nur die Berechnung für feste Werte von  $p$ . Dies ist jedoch – vor allem für große  $p$  – mit einem hohen Rechenaufwand verbunden, da die Anzahl  $K$  der Äquivalenzklassen mit größer werdendem  $p$  stark ansteigt.

## 7. Zusammenfassung

In dieser Arbeit haben wir die Übertragbarkeit des Kushner-Ansatzes auf komplexe Modelle anhand des Beispiels eines Crossover-Modells mit Carryover-Effekten für den Vergleich mit einer Kontrolle, sowie einer zirkulären Version dieses Modells untersucht. Es zeigte sich dabei, dass die Verwendung der von KUSHNER (1997) entwickelten Methode zur Bestimmung optimaler Versuchspläne für solche komplexe Modelle zwar zu einigen Problemen führt, sie jedoch trotzdem relevante Ergebnisse liefert.

Die Kushner-Methode überträgt das diskrete Optimierungsproblem der Bestimmung eines optimalen Versuchsplans in ein stetiges, konvexes Minimierungsproblem und leitet daraus eine potentiell scharfe Schranke für das zugrundeliegende Optimalitätskriterium ab. Im Falle des Crossover-Modells mit Carryover-Effekten und dem Vergleich mit einer Kontrolle sind die zu untersuchenden Funktionen jedoch nicht konvex. Dies führt zu Problemen bei der analytischen Lösung des nun nicht mehr konvexen Minimierungsproblems. Für das nicht-zirkuläre Modell ist uns daher lediglich für Designs mit  $p = 3$  Perioden und  $t \geq 3$  Testbehandlungen die analytische Bestimmung dieses globalen Minimums geglückt. Die resultierende Schranke  $l^*$  ist potentiell scharf und für alle  $t$  besser als der Wert einer bereits bekannten, naiven Schranke aus dem einfachen Blockmodell. Für  $p \geq 4$  Perioden scheitert die Bestimmung des globalen Minimums an der komplexen Gestalt der zu untersuchenden Funktionen. Hier ist uns nur die Bestimmung eines Punktes auf der Maximumfunktion für beliebige  $p \geq 4$  und  $t \geq p - 1$  möglich. Dieser Wert liefert jedoch in jedem Fall eine Schranke  $l^*$  für den  $A_{tc}$ -Wert, die noch immer eine deutliche Verbesserung gegenüber der naiven Schranke aus dem einfachen Blockmodell darstellt.

Im Falle zirkulärer Modelle stellt sich die Situation sehr ähnlich dar. Für viele Kombinationen von  $t$  und  $p$  können wir scharfe Schranken für das  $A_{tc}$ -Kriterium bestimmen, bei einigen anderen ist dies aufgrund der komplexen Gestalt der zu untersuchenden Funktionen nicht möglich. Gegenüber dem nicht-zirkulären Modell können wir allerdings für einige wenige Kombinationen von  $p$  und  $t$  sogar Konstruk-

## 7. Zusammenfassung

tionsvorschläge für optimale Designs auf Basis der durch die Kushner-Methode gewonnenen Erkenntnisse liefern. Die Bestimmung einer allgemeinen Schranke für beliebige Werte von  $p$  und  $t$  ist für zirkuläre Designs nicht geglückt. Im Verlauf der Analyse zeigte sich, dass eine genaue Bestimmung der Schranke nur für feste  $p$  möglich ist.

Die ursprünglich von KUSHNER (1997) vorgestellte Methode ermöglicht neben der Bestimmung scharfer Schranken für Optimalitätskriterien auch die Herleitung optimaler Designs. Beim Crossover-Modell mit Carryover-Effekten für den Vergleich mit einer Kontrolle können unter Verwendung der Kushner-Methode im Allgemeinen keine optimalen Designs bestimmt werden. Trotzdem ermöglichen uns die ermittelten Schranken eine Beurteilung der Effizienz bereits bekannter Designs. So können wir nun beispielsweise die hohe Effizienz der von HEDAYAT und YANG (2005) vorgestellten Designs nachweisen. Zusammengefasst führen die in dieser Arbeit erlangten Resultate zu dem Schluss, dass die Übertragung der Kushner-Methode auf komplexe Modelle zwar unter Umständen problematisch ist, jedoch grundsätzlich das Potential birgt, gute allgemeine Schranken für Optimalitätskriterien zu bestimmen, die für die Beurteilung der Effizienz spezieller Designs hilfreich sind.

# A. Abbildungen

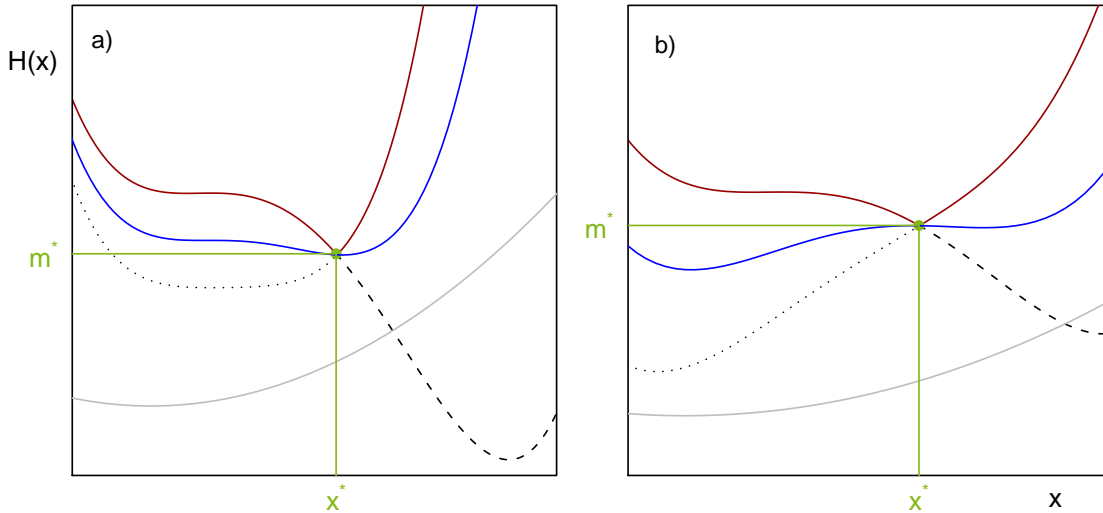


Abb. A.1.: **a)** Vereinfachte Darstellung zur Veranschaulichung des Vorgehens zum Finden von  $\min_i \max_{x,y,z} H_i(x, y, z) \geq \frac{1}{b} \max_d \min_{x,y,z} Q_d(x, y, z)$ . Hier schneiden sich die hypothetischen Funktionen  $H_1$  und  $H_2$  (gestrichelte und gepunktete Linien) im gesuchten Punkt  $P$  (grün). Dieser liegt auf  $\max_i H_i$  (rot) und es lässt sich eine Konvexkombination  $\frac{1}{b} Q_{d^*}$  der Funktionen  $H_1$  und  $H_2$  (blau) bestimmen, für die  $\frac{1}{b} \min_{x,y,z} Q_{d^*}(x, y, z) = m^*$  gilt. Die dritte Funktion  $H_3$  (grau) ist nicht am Minimum beteiligt. **b)** Einfaches Beispiel einer Situation, in der sich keine Konvexkombination der  $H_i$  konstruieren lässt, die ihr Minimum im Punkt  $P$  annimmt. Die eingezeichnete Funktion (blau) ist die einzige Konvexkombination der Funktionen  $H_1$  und  $H_2$ , (gestrichelte und gepunktete Linie) deren Ableitung an der Stelle  $x^*$  gleich Null ist. Allerdings nimmt diese Konvexkombination offensichtlich ihr Minimum nicht an der Stelle  $x^*$  an. Die dritte Funktion  $H_3$  (grau) ist nicht am Minimum beteiligt.





## B. Tabellen

Tab. B.1.: Auflistung der für die Berechnung der Sequenzfunktionen benötigten Größen für die Kontrolle bei den  $K = 15$  Äquivalenzklassen im Fall  $p = 3$ .

Klasse	$n_{0s}$	$\bar{n}_{0s}$	$\hat{n}_{0s}$	$\check{n}_{0s}$	$n_{0s}^2$	$\bar{n}_{0s}^2$	$n_{0s}\bar{n}_{0s}$
1	3	2	2	2	9	4	6
2	2	2	1	1	4	4	4
3	2	1	1	0	4	1	2
4	1	1	0	0	1	1	0
5	1	1	0	0	1	1	0
6	2	1	2	1	4	1	2
7	1	1	1	0	1	1	1
8	1	1	1	0	1	1	1
9	1	0	1	0	1	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0	0
12	1	0	1	0	1	0	0
13	0	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0	0

Tab. B.2.: Auflistung der für die Berechnung der Sequenzfunktionen benötigten Größen für die Testbehandlungen bei den  $K = 15$  Äquivalenzklassen im Fall  $p = 3$ .

Klasse	$\sum_{i=1}^t n_{is}$	$\sum_{i=1}^t \bar{n}_{is}$	$\sum_{i=1}^t \hat{n}_{is}$	$\sum_{i=1}^t \check{n}_{is}$	$\sum_{i=1}^t n_{is}^2$	$\sum_{i=1}^t \bar{n}_{is}^2$	$\sum_{i=1}^t n_{is} \bar{n}_{is}$
1	0	0	0	0	0	0	0
2	1	0	1	0	1	0	1
3	1	1	1	0	1	1	1
4	2	1	1	1	4	1	4
5	2	1	2	0	2	1	2
6	1	1	0	0	1	1	0
7	2	1	1	0	2	1	2
8	2	1	1	0	2	1	1
9	2	2	1	1	4	4	4
10	3	2	2	2	9	4	6
11	3	2	2	1	5	4	4
12	2	2	1	0	2	2	2
13	3	2	2	0	5	2	3
14	3	2	2	1	5	2	3
15	3	2	2	0	3	2	2

Tab. B.3.: Auflistung der  $m_{ijk}$ -Werte der 15 möglichen Klassen bei  $p = 3$  in Abhängigkeit der Testbehandlungsanzahl  $t$ .

Klasse	$m_{011}$	$m_{012}$	$m_{022}$	$m_{111}$	$m_{112}$	$m_{122}$
1	0	0	$\frac{2(t^2-4t-4)}{3t(t+1)^2}$	0	0	0
2	$\frac{2}{3t}$	$-\frac{1}{3t+3}$	$\frac{2(t^2-4t-4)}{3t(t+1)^2}$	$\frac{2}{3t-3t^2}$	$\frac{1}{3(t^2-1)}$	$-\frac{4(t^2-2t-2)}{3(t-1)t(t+1)^2}$
3	$\frac{2}{3t}$	$\frac{\frac{1}{t+1}-2}{3t}$	$\frac{2(t^2-t-1)}{3t(t+1)^2}$	$\frac{2}{3t-3t^2}$	$\frac{2t+1}{3t^3-3t}$	$-\frac{2(2t+1)}{3t(t+1)^2}$
4	$\frac{2}{3t}$	$\frac{1-t}{3t^2+3t}$	$\frac{2(t^2-t-1)}{3t(t+1)^2}$	$\frac{2}{3t-3t^2}$	$\frac{1}{3t^2+3t}$	$-\frac{2(2t+1)}{3t(t+1)^2}$
5	$\frac{2}{3t}$	$\frac{1-t}{3t^2+3t}$	$\frac{2(t^2-t-1)}{3t(t+1)^2}$	$\frac{2}{3t-3t^2}$	$\frac{1}{3t^2+3t}$	$-\frac{2(2t+1)}{3t(t+1)^2}$
6	$\frac{2}{3t}$	$\frac{t-1}{3t(t+1)}$	$\frac{2(t^2-t-1)}{3t(t+1)^2}$	$\frac{2}{3t-3t^2}$	$-\frac{1}{3t^2+3t}$	$-\frac{2(2t+1)}{3t(t+1)^2}$
7	$\frac{2}{3t}$	$-\frac{t+2}{3t^2+3t}$	$\frac{2(t^2-t-1)}{3t(t+1)^2}$	$\frac{2}{3t-3t^2}$	$\frac{t+2}{3t^3-3t}$	$-\frac{2(2t+1)}{3t(t+1)^2}$
8	$\frac{2}{3t}$	$-\frac{t+2}{3t^2+3t}$	$\frac{2(t^2-t-1)}{3t(t+1)^2}$	$\frac{2}{3t-3t^2}$	$\frac{t+2}{3t^3-3t}$	$-\frac{2(2t+1)}{3t(t+1)^2}$
9	$\frac{2}{3t}$	$-\frac{1}{3t(t+1)}$	$\frac{2}{3t(t+1)^2}$	$\frac{2}{3t-3t^2}$	$\frac{1}{3t^3-3t}$	$-\frac{2(t^2+1)}{3(t-1)t(t+1)^2}$
10	0	0	$\frac{2}{3t(t+1)^2}$	0	0	$-\frac{2(t^2+1)}{3(t-1)t(t+1)^2}$
11	0	0	$\frac{2}{3t(t+1)^2}$	0	0	$-\frac{2(t^2+1)}{3(t-1)t(t+1)^2}$
12	$\frac{2}{3t}$	$-\frac{1}{3t(t+1)}$	$\frac{2}{3t(t+1)^2}$	$\frac{2}{3t-3t^2}$	$\frac{1}{3t^3-3t}$	$-\frac{2(t^2+1)}{3(t-1)t(t+1)^2}$
13	0	0	$\frac{2}{3t(t+1)^2}$	0	0	$-\frac{2(t^2+1)}{3(t-1)t(t+1)^2}$
14	0	0	$\frac{2}{3t(t+1)^2}$	0	0	$-\frac{2(t^2+1)}{3(t-1)t(t+1)^2}$
15	0	0	$\frac{2}{3t(t+1)^2}$	0	0	$-\frac{2(t^2+1)}{3(t-1)t(t+1)^2}$

Tab. B.4.: Aufistung der für die Berechnung der Sequenzfunktionen benötigten Größen für die acht Kandidatenklassen im Fall  $p \geq 4$ .

Sequenz	$n_{0s}$	$\bar{n}_{0s}$	$\hat{n}_{0s}$	$\check{n}_{0s}$	$n_{0s}^2$	$\bar{n}_{0s}^2$	$n_{0s}\bar{n}_{0s}$
$s_1$	1	1	0	0	1	1	1
$s_2$	1	1	1	0	1	1	1
$s_3$	1	0	1	0	1	0	0
$s_4$	1	1	0	0	1	1	1
$s_5$	1	1	1	0	1	1	1
$s_6$	2	1	2	1	4	1	2
$s_7$	0	0	0	0	0	0	0
$s_8$	0	0	0	0	0	0	0

Sequenz	$\sum_{i=1}^t n_{is}$	$\sum_{i=1}^t \bar{n}_{is}$	$\sum_{i=1}^t \hat{n}_{is}$	$\sum_{i=1}^t \check{n}_{is}$	$\sum_{i=1}^t n_{is}^2$	$\sum_{i=1}^t \bar{n}_{is}^2$	$\sum_{i=1}^t n_{is}\bar{n}_{is}$
$s_1$	$p-1$	$p-2$	$p-1$	0	$p-1$	$p-2$	$p-2$
$s_2$	$p-1$	$p-2$	$p-2$	0	$p-1$	$p-2$	$p-2$
$s_3$	$p-1$	$p-1$	$p-2$	0	$p-1$	$p-1$	$p-1$
$s_4$	$p-1$	$p-2$	$p-1$	1	$p+1$	$p-2$	$p-1$
$s_5$	$p-1$	$p-2$	$p-2$	1	$p+1$	$p-2$	$p-1$
$s_6$	$p-2$	$p-2$	$p-3$	0	$p-2$	$p-2$	$p-2$
$s_7$	$p$	$p-1$	$p-1$	1	$p+2$	$p-1$	$p$
$s_8$	$p$	$p-1$	$p-1$	0	$p$	$p-1$	$p-1$

# Literaturverzeichnis

- ARRUDA-OLSON, A. M., D. W. MAHONEY, A. NEHRA, M. LECKEL und P. PELLIKKA (2002). *Cardiovascular Effects of Sildenafil During Exercise in Men With Known or Probable Coronary Artery Disease: A Randomized Crossover Trial*. Journal of the American Medical Association, 287(6):719–725.
- ATKINS, J. E. und C.-S. CHENG (1999). *Optimal regression designs in the presence of random block effects*. Journal of Statistical Planning and Inference, 77(2):321–335.
- AZAIS, J.-M. (1987). *Design of Experiments for Studying Intergenotypic Competition*. Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological), 49(3):334–345.
- AZAIS, J.-M. und P. DRUILHET (1997). *Optimality of neighbour balanced designs when neighbour effects are neglected*. Journal of Statistical Planning and Inference, 64(2):353–367.
- BAILEY, R. A. und J. KUNERT (2006). *On optimal crossover designs when carryover effects are proportional to direct effects*. Biometrika 2006, 93(2):613–625.
- CONSTANTINE, G. M. (1981). *Some E-Optimal Block Designs*. Annals of Statistics, 9(4):886–892.
- DETTE, H. und H.-M. NEUGEBAUER (1997). *Bayesian D-optimal designs for exponential regression models*. Journal of Statistical Planning and Inference, 60(2):331–349.
- HEDAYAT, A. S., M. JACROUX und D. MAJUMDAR (1984). *Optimal Designs for Comparing Test Treatments with Controls*. Statistical Science, 3(4):462–476.
- HEDAYAT, A. S. und D. MAJUMDAR (1984). *A-optimal incomplete block designs for control-test treatment comparisons*. Technometrics, 26(4):363–370.

- HEDAYAT, A. S. und M. YANG (2005). *Optimal and efficient crossover designs for comparing test treatments with a control*. Annals of Statistics, 33(2):915–943.
- HEDAYAT, A. S. und W. ZHAO (1990). *Optimal Two-Period Repeated Measurements Designs*. Annals of Statistics, 18(4):1805–1816.
- KERR, M. K. und G. A. CHURCHILL (2001). *Experimental design for gene expression microarrays*. Biosstatistics, 2(2):183–201.
- KIEFER, J. (1959). *Optimum Experimental Designs*. Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological), 21(2):272–319.
- KIEFER, J. (1975). *Construction and optimality of Generalized Youden Designs*. In: *A Survey of Statistical Design and Linear Models*, S. 333 – 353. J. N. Srivastava, North-Holland, Amsterdam.
- KUNERT, J. (1983). *Optimal design and refinement of the linear model with applications to repeated measurements designs*. Annals of Statistics, 11(1):247 – 257.
- KUNERT, J. (1991). *Cross-over designs for two treatments and correlated errors*. Biometrika, 78(2):315 – 324.
- KUNERT, J. und R. J. MARTIN (2000). *On the determination of optimal designs for an interference model*. Annals of Statistics, 28(6):1728 – 1742.
- KUNERT, J., R. J. MARTIN und J. A. ECCLESTON (2008). *A-optimal block designs for the comparison with a control for correlated errors and analysis with the weighted least squares estimate*. Erscheint.
- KUNERT, J., R. J. MARTIN und S. ROTHE (2009). *Optimal Designs for Treatment-Control Comparisons in Microarray Experiments*. In: *Statistical Inference, Econometric Analysis and Matrix Algebra*, S. 115–124. Schipp, B. and Krämer, W., Heidelberg.
- KUNERT, J. und O. SAILER (2006). *On nearly balanced designs for sensory trials*. Food Quality and Preference, 17(3-4):219–227.
- KUSHNER, H. B. (1997). *Optimal repeated measurements designs: The linear optimality equations*. Annals of Statistics, 25(6):2328–2344.

- LASKA, E., M. MEISNER und H. B. KUSHNER (1983). *Optimal Crossover Designs in the Presence of Carryover Effects*. Biometrics, 39(4):1087–1091.
- MAJUMDAR, D. und W. I. NOTZ (1983). *Optimal Incomplete Block Designs for Comparing Test Treatments with a Control*. Annals of Statistics, 11(1):258 – 266.
- MATTHEWS, J. N. S. (1987). *Optimal crossover designs for the comparison of two treatments in the presence of carryover effects and autocorrelated errors*. Biometrika, 74(2):311 – 320.
- PEARCE, S. C. (1960). *Supplemented Balance*. Biometrika, 47(3-4):263–271.
- R DEVELOPMENT CORE TEAM (2009). *R: A Language and Environment for Statistical Computing, Version 2.10.1*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0.
- SASTRY, B., C. NARASIMHAN, N. REDDY und B. RAJU (2004). *Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study*. Journal of the American College of Cardiology, 43(7):1149–1153.
- STUFKEN, J. (1988). *On Bounds for the Efficiency of Block Designs for Comparing Test Treatments with a Control*. Journal of Statistical Planning and Inference, 19(3):361–372.
- WILLAN, A. R. und J. L. PATER (1986). *Carryover and the Two-Period Crossover Clinical Trial*. Biometrics, 42(3):593–599.
- WOLFRAM RESEARCH, INC. (2005). *Mathematica, Version 5.2.0.0*. Champaign, Illinois.